

T 23532

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**



* 5 3 0 9 8 6 4 5 6 6 *
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

X-53-381989-9

***FACTORES DE RIESGO DE DEMENCIA
EN PACIENTES CON ICTUS. ESTUDIO DE
UNA COHORTE HOSPITALARIA.***

Tesis Doctoral

**Raquel Barba Martín.
Madrid, Mayo 1999.**

23532




BIBLIOTECA

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

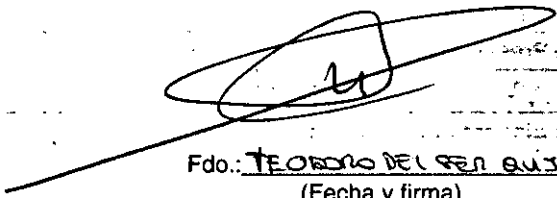
Los Doctores Don Alberto Portera Sánchez, Profesor emérito del Departamento de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, y Don Teodoro del Ser Quijano, jefe de Servicio de Neurología del Hospital Severo Ochoa, certifican que:

La tesis doctoral "Factores de riesgo de demencia en pacientes con ictus. Estudio de una cohorte hospitalaria", ha sido realizada por Raquel Barba Martín bajo nuestra dirección y supervisión y reúne los requisitos de interés y calidad científica exigidos para proceder a su lectura en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Vº Bº
EL TUTOR (2)


El Director de la Tesis 50650456

Fdo.: _____
(Fecha y firma)


Fdo.: TEODORO DEL SER QUIJANO
(Fecha y firma)

DNI

DNI 967 5499

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

PROFESOR D. EDUARDO DIAZ RUBIO, CATEDRATICO Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

INFORMA: que una vez examinado el Trabajo presentado por Dª. RAQUEL BARBA MARTIN titulado: "FACTORES DE RIESGO DE DEMENCIA EN PACIENTES CON ICTUS. ESTUDIO DE UNA COHORTE HOSPITALARIA" dirigido por el Prof. Dr. ALBERTO PORTERA SANCHEZ Y D. TEODORO DEL SER QUIJANO este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

El Director del Departamento

1 JUN. 1999



Fdo.: _____
(Fecha y firma)

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor TEODORO DEL SER, mi director de tesis, sin cuyas ideas, apoyo y trabajo nunca hubiera podido empezar, ni terminar esta tesis doctoral. Su estímulo y dirección me ha ayudado durante todo el largo periodo de la realización de la misma, consiguiendo que finalmente llegara a buen término.

Al Servicio de MEDICINA INTERNA del Severo Ochoa, que me ayudó a formarme como especialista, y con los que he pasado unos buenos años de mi vida. Al Dr. SOLIS, el jefe, al Dr. GARROTE que me impulsó a hacer la tesis y me orientó adecuadamente, al Dr. AGUD mi primer adjunto y al Dr. MARCO y la Dra. PLAZA, los últimos...

A JAVIER GÓMEZ, que me ha enseñado todo lo que se de estadística, y sin el cual no podría haber obtenido ningún *resultado*, y que ha sido un buen adjunto, compañero y amigo durante toda mi Residencia... y después.

Al resto de personas que han colaborado para que la tesis pudiera realizarse, entre las que destaco a RAFAEL RODRIGUEZ, que leyó pacientemente todos los TACs, a los neurólogos del Severo Ochoa (Margarita Pondal, Elena Rodríguez, Rafael Cantón, Carlos Cemillán y Julio Domingo) que recogieron los datos y me aguantaron tantas horas y días metida en sus despachos, a Susana Martínez Espinosa, a las bioquímicas... Y, por supuesto, a SORAYA que ha sido imprescindible para este trabajo.

Al resto de las personas del Hospital Severo Ochoa con las que he compartido buenos y malos ratos, pero que al final acabarán siendo inolvidables.

Y, por supuesto, a los de fuera del Hospital, a mis amigos, a mis padres a mis hermanos de verdad y mi "otros" hermanos. A Manolo, que merece una mención especial, y no sólo por haber aguantado pacientemente todos mis altibajos.

Y a Luis Arnez, Peloncete, Erwin, Viola y mis otros compañeros de viaje.

RESUMEN

Los accidentes cerebrovasculares son la tercera causa de muerte en los países occidentales, una de las principales causas de discapacidad en los ancianos y la segunda causa de deterioro mental y de demencia. Para establecer la relación entre los ictus y la aparición posterior de demencia se ha analizado una serie consecutiva de pacientes con un ictus establecido que ingresaron en nuestro centro durante un periodo de 16 meses, sobrevivieron tres meses y a los que se pudo realizar una evaluación suficiente para determinar la presencia o ausencia de demencia.

*Se analizaron 251 pacientes, 75 de los cuales fueron diagnosticados de demencia a los 3 meses (29%). De estos pacientes 25 ya tenían demencia en el momento del ictus (10%). Los factores **clínicos y analíticos** que se relacionaron de forma independiente con la aparición de demencia fueron la **edad**, los antecedentes de **fibrilación auricular, nefropatía, crisis comiciales y patología psiquiátrica**, la **albúmina basal**, la gravedad del ictus medida con la **escala canadiense al alta** y el deterioro cognitivo previo al ictus medido con el **test del informador**. Cuando se excluían los pacientes con demencia previa y/o con ictus hemorrágico las asociaciones seguían siendo las mismas, a excepción de la patología psiquiátrica que solo mostraba asociación con la demencia en los modelos que incluían pacientes con demencia previa. Las variables **neurorradiológicas** que mostraban relación con la aparición de demencia fueron el **volumen de lesión**, la **atrofia temporomesial** y la **atrofia cerebral**. La **leucoaraiosis** sólo se asociaba cuando se mantenían en el modelo los pacientes con demencia previa.*

La demencia es una secuela frecuente de los ictus, sin embargo su fisiopatología no es todavía bien comprendida. Factores demográficos, clínicos, analíticos, datos indicativos de la gravedad del ictus y hallazgos neurorradiológicos están asociados con la aparición de demencia tras un ictus en nuestra serie. Parece evidente que no existe una explicación única para la aparición de demencia en los pacientes con ictus. Más bien, múltiples factores parecen estar implicados, incluyendo factores relacionados con el ictus, características del paciente y la presencia de enfermedad neurodegenerativa previa, que contribuyen de forma independiente a aumentar el riesgo de demencia. Algunos de los factores identificados en este estudio pueden ser tratables o servir de indicadores para extremar las medidas preventivas de la patología cerebrovascular.

INDICE.

	página
I. INTRODUCCIÓN	1
1. Enfermedad Cerebrovascular y Demencia	1
2. Demencia Vascular	3
2.1. Evolución Histórica del Concepto	3
2.2. Clasificación de la Demencia Vascular	5
2.3. Epidemiología de la Demencia Vascular	8
2.4 Clínica yCriterios Diagnósticos	9
2.5. Factores de Riesgo de Demencia Vascular	14
3. Demencia Mixta	20
3.1. Concepto	20
3.2. Estudios epidemiológicos	21
3.3. Estudios clinicopatológicos	21
3.4. Patología vascular y degenerativa	22
4. Demencia tras Ictus	23
4.1 Líneas de estudio de enfermedad cerebrovascular y demencia	23
4.2. Prevalencia de demencia tras ictus	25
4.3. Factores de riesgo de demencia tras ictus	28
4.4. Deterioro mental previo y aparición de demencia tras el ictus	31
II. HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	33
III. MATERIAL Y MÉTODOS	34
1. Selección de sujetos	34
2. Variables registradas	37
(1) Datos demográficos	37
(2) Antecedentes y factores de riesgo	37
(3) Evaluación al ingreso	39
(4) Situación funcional previa al ictus	40
(5) Examen durante el ingreso y en el momento del alta hospitalaria	41
(6) TAC craneal	41
(7) Evaluación a los 3 meses	43
3. Análisis de los datos	46
3.1. Grupos analizados	46
3.2. Análisis bivariado: medidas de asociación	46
3.3. Análisis bivariado: medidas de efecto	47
3.4. Análisis multivariante	47
3.4.1. Especificación de modelos	48
IV. RESULTADOS	51
1. Datos generales	51
2. Demencia previa	56
3. Modelo 1: Grupo total	58

4. Modelo 2: Pacientes con Ictus isquémicos	73
5. Modelo 3: Pacientes sin Demencia Previa	78
6. Modelo 4: Pacientes con Ictus isquémico sin Demencia previa	83
7. Modelos de Regresión logística de las variables neurorradiológicas	88
8. Modelo final	92
V. DISCUSION	93
1. Prevalencia de demencia	94
2. Demencia previa	96
3. Factores de riesgo de demencia	97
(1) Factores demográficos	97
(2) Antecedentes y factores de riesgo vascular	98
(3) Deterioro mental previo	101
(4) Gravedad del ictus	102
(5) Parámetros analíticos	102
(6) Factores relacionados con el ictus	103
4. Diferentes modelos estudiados	105
5. Demencia tras ictus	107
VI. CONCLUSIONES	109
VII. BIBLIOGRAFIA	110
VIII. ANEXOS	

I. INTRODUCCIÓN.

1. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR Y DEMENCIA.

La **enfermedad cerebrovascular** es la enfermedad neurológica aguda más frecuente en los países occidentales;¹ se calcula que en Estados Unidos se producen 500.000 nuevos casos al año y más de 150.000 muertes, y aunque parece que los programas de prevención han disminuido la incidencia de ambas en los últimos años,² sigue siendo la tercera causa de muerte en los países occidentales, una de las principales causas de discapacidad en los ancianos y la segunda causa de deterioro mental y de demencia.³⁻⁵ Algunas series han calculado que la proporción de pacientes ancianos con discapacidad severa tras un ictus puede llegar al 28%.⁶

En España la incidencia de la enfermedad cerebrovascular es de 2.2 casos por 1000 habitantes y año,⁷ con una prevalencia que oscila entre 40 y 70 casos por 1000 habitantes en poblaciones mayores de 65 años^{8,9} y una mortalidad^{10,11} de 0.5-0.7 casos por 10000 habitantes/año, siendo la primera causa de mortalidad entre las mujeres y la segunda en los hombres, después de la patología cardiovascular.

Por otro lado, la **demencia** se está convirtiendo en uno de los problemas sanitarios más importantes de nuestra sociedad, cada vez más anciana.¹² La prevalencia de la demencia se duplica cada cinco años a partir de los 65 años,^{13,14} y se estima que más del 30% de los pacientes mayores de 85 años tienen demencia.¹⁵ En los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios para intentar determinar la prevalencia de la demencia, con resultados dispares, en parte debido a que se han utilizado metodologías muy diferentes. La prevalencia de demencia leve o incipiente es especialmente difícil de detectar, dado que no existen marcadores biológicos o clínicos inequívocos de ella. Se admite que la prevalencia de la demencia moderada o severa es del 2-5% en los pacientes mayores de 65 años, y la leve del 5-10%.^{13,16} El 80% de los casos de demencia son debidos a una enfermedad neurodegenerativa primaria o a enfermedad cerebrovascular.¹⁵

La importancia de la enfermedad cerebrovascular en el desarrollo de demencia está fuera de toda duda, siendo considerada la segunda causa de demencia en los países occidentales, tras la Enfermedad de Alzheimer,^{3,15,17} y la más frecuente en Japón y otras

zonas de oriente.^{13,18} Un estudio escandinavo sitúa a la Demencia Vascular como la causa más frecuente de demencia, por delante de la Enfermedad de Alzheimer, en poblaciones ancianas mayores de 80 años.¹⁵ La edad avanzada por sí misma probablemente hace al cerebro más susceptible a factores lesionales múltiples que pueden deteriorar de forma aditiva la función cognitiva. Por lo tanto, la enfermedad cerebrovascular puede ser considerada como el factor de riesgo aislado más común en las demencias seniles^{19,20} dado que también puede actuar potenciando el efecto de las lesiones neurodegenerativas.

El ictus multiplica 9 veces el riesgo de demencia futura con respecto a la población sin ictus de la misma edad,²¹ lo cual tiene importantes implicaciones de salud pública en una población cada vez más longeva. Si tenemos en cuenta, además, que los datos recientes indican una reducción de la mortalidad²² en pacientes que sufren un episodio cerebrovascular agudo, se puede esperar que este aumento de la supervivencia condicione un aumento de la prevalencia de demencia.

Pero además el problema es posiblemente mucho más amplio. Aunque existen pocos trabajos en esta línea,^{23,24} parece claro que la mayoría de los ictus condicionan la aparición de grados variables de deterioro cognitivo, que es independiente de la depresión y de los defectos físicos producidos por el evento vascular. La línea que separa al anciano normal del que tiene un leve deterioro cognitivo, o éste del que realmente tiene una demencia (deterioro intelectual con desadaptación social) no es nítida, y posiblemente forme parte de un espectro continuo, en el que el estado más extremo sea el desarrollo de demencia.

Las posibilidades de prevenir o posponer la enfermedad cerebrovascular parecen estar mucho más al alcance que el tratamiento o la prevención de la Enfermedad de Alzheimer. Por ello es de gran interés el estudio de la Demencia Vascular y la investigación de sus determinantes fisiopatológicos. Si consideramos que la Demencia Vascular es el estadio final o muy avanzado de todo un conjunto heterogéneo de enfermedades cerebrovasculares, sería especialmente interesante centrar los esfuerzos en la detección precoz del deterioro cognitivo incipiente de naturaleza vascular, y de aquellos factores que pueden ser determinantes de demencia, para actuar sobre ellos en un intento de impedir o retrasar el desarrollo de la misma.

2. DEMENCIA VASCULAR.

2.1. Evolución histórica del concepto.

El concepto de demencia producida por lesiones cerebrovasculares ha evolucionado considerablemente desde que comenzó a perfilarse a finales del siglo XIX.²⁵ En la primera mitad del siglo XX predominó el concepto de “**psicosis (o demencia) arteriosclerótica**”, basado en la hipótesis de que la isquemia crónica era el mecanismo fisiopatológico de la demencia.²⁶ Sin embargo, diferentes estudios fueron demostrando que la disminución de flujo vascular cerebral era similar en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y demencia arteriosclerótica,²⁷ y que no había diferencias en el grado de ateromatosis y estenosis de los troncos arteriales cerebrales entre pacientes dementes y no dementes o entre los diagnosticados de demencia arteriosclerótica o de Enfermedad de Alzheimer.²⁸ La hipótesis de isquemia crónica fue desbancada gracias fundamentalmente a los estudios anatomopatológicos realizados en los años 70 por Tomlinson, Blessed y Roth¹⁷ que sustentaron la idea formulada previamente por Fisher²⁹ de que los infartos cerebrales son la causa de la demencia. Surgió entonces una nueva teoría: la presencia de múltiples infartos que destruyen más de 100 cm³ de parénquima cerebral condiciona una pérdida de tejido cerebral lo suficientemente amplia como para causar demencia. Estos hallazgos propiciaron la idea de que un gran volumen de parénquima cerebral lesionado era el hallazgo anatomopatológico característico de la demencia que Hachinski calificó con el término “**Demencia multinfarto**”.³ La hipótesis de la insuficiencia vascular cerebral crónica fue sustituida por la hipótesis volumétrica.

Pero el desarrollo de nuevos métodos de neuroimagen^{30,31} y estudios clinicopatológicos^{32,33} recientes han cuestionado la hipótesis volumétrica al comprobar que el tamaño de la lesión vascular cerebral en los pacientes con demencia de causa vascular es muy variable, y en ocasiones muy escaso.³⁰⁻³³ La hipótesis simple de que una sola variable, el volumen del infarto cerebral, determina la aparición de la demencia se ha sustituido por hipótesis más complejas que contemplan el efecto de múltiples factores. Las lesiones anatomopatológicas capaces de producir demencia de tipo vascular son diversas, generalmente múltiples, macroscópicas o microscópicas y afectan a cantidades muy variables de parénquima cerebral, con frecuencia difíciles de estimar.

El término demencia multinfarto se ha sustituido por el de “**Demencia Vascular**”, que pretende englobar todas las causas vasculares³⁴ de demencia. La demencia por infartos múltiples es un subtipo de Demencia Vascular que también incluye las demencias por infartos únicos de localización estratégica,³⁵ o las debidas a episodios de hipotensión,³⁶ o las producidas por lesiones subcorticales de tamaño y características variables, como lesiones de sustancia blanca, lesiones lacunares o infartos incompletos.³⁷

En la actualidad la **Demencia Vascular** se contempla como un síndrome con patogenia multifactorial y patología heterogénea, que aparece como una complicación a veces temprana, a veces tardía de diversas enfermedades vasculares, algunas de ellas tratables, y otras susceptibles de una prevención primaria y/o secundaria. Algunos autores,^{38,39} entre los que se encuentra Hachinski, defienden que este concepto no es el más adecuado porque es dicotómico y simple, e induce confusión incluso entre los expertos. El concepto de demencia implica, en general, progresión, irreversibilidad y deterioro global, sin embargo no siempre es así. En particular, en la Demencia Vascular la progresión puede ser muy escasa, y el deterioro mental heterogéneo y variable. Por otro lado, al centrar el interés en el deterioro mental severo, como sugiere el concepto de demencia, se pierde de vista la existencia de grados menores de defectos cognitivos, en los que las medidas preventivas y terapéuticas podrían ser más eficaces.³⁸

Los progresos en el campo de la Demencia Vascular se pueden ver frenados por las prisiones taxonómicas y las diferencias conceptuales. Hachinski propone la utilización del término *dismencia*³⁸ seguido de su etiología (multinfarto, tras ictus, de origen desconocido etc.) o *deterioro cognitivo de origen vascular*.^{39,40} El término **deterioro cognitivo de origen vascular** tiene la ventaja de ser un término relativo, referido al estado previo del propio paciente, sin implicaciones de irreversibilidad, progresión o grado de deterioro. La pérdida de capacidades cognitivas respecto a la situación previa, aún cuando sea leve, señala una etapa más precoz de la enfermedad cerebral. La identificación de pacientes con deterioro cognitivo de origen vascular puede conducir al descubrimiento de sus factores de riesgo y a su diagnóstico en fases incipientes, más adecuadas para la terapia preventiva. Sin embargo en la actualidad el uso de esta nueva terminología no ha sido globalmente aceptado.

2.2. Clasificación de la Demencia Vascular.

La Demencia Vascular sigue presentado numerosas incertidumbres sobre sus etiologías, factores de riesgo, diagnóstico y posible tratamiento. El conocimiento que se tiene actualmente sobre la Demencia Vascular es todavía parcial, no existiendo siquiera consenso en los criterios operativos para su clasificación. Existen numerosas propuestas de clasificaciones etiopatogénicas, neuropatológicas, según los hallazgos de neuroimagen, o según características clínicas y neuropsicológicas.⁴¹⁻⁴³ Una clasificación útil, con sentido clínico y terapéutico de la Demencia Vascular debería proponer categorías que construyan entidades clínicamente reconocibles.

Entre estas clasificaciones destaca la del grupo de consenso americano europeo NINDS-AIREN⁴¹ que propone varios grupos clinicopatológicos, según el tipo de lesiones que pueden observarse en la neuroimagen (TABLA 1).

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LA DEMENCIA VASCULAR⁴¹ (NINDS-AIREN)

-
1. Demencia multinfarto.
 2. Demencia por infarto único en área estratégica
 3. Demencia por enfermedad de pequeños vasos:
 - Infartos lacunares múltiples.
 - Enfermedad de Binswanger
 - Angiopatía cerebral amiloidea
 4. Demencia por hipoperfusión
 5. Demencia hemorrágica
 6. Demencia por otros mecanismos vasculares.
-

Otra clasificación es la propuesta por Brun⁴³ que subdivide a la Demencia Vascular con criterios fisiopatológicos en isquémica de grueso vaso o pequeño vaso, hipóxico-isquémicas y hemorrágica (TABLA 2).

TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE LAS DEMENCIAS VASCULARES⁴³

<i>Isquémicas</i>	<i>Hipoxico-isquémicas</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Grueso vaso <ul style="list-style-type: none"> Demencia multinfarto Infarto estratégico • Pequeño vaso subcortical <ul style="list-style-type: none"> Binswanger Estado lacunar • Pequeño vaso corticosubcortical <ul style="list-style-type: none"> Angiopatia amiloide Vasculitis Angiopatias hereditarias 	<ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatía anóxica • Infartos limítrofes • Infartos incompletos <p><i>Hemorrágicas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Extracerebral <ul style="list-style-type: none"> Subdural Subaracnoidea • Intracerebral

Ninguna de las clasificaciones propuestas se ha mostrado claramente superior a las demás, y en todas ellas se advierte la dificultad de ordenar el gran número de causas que pueden producir la Demencia Vascular. Desde una perspectiva práctica debe señalarse que la Demencia Vascular producida por grandes y múltiples infartos es relativamente infrecuente⁴⁴ y de fisiopatología muy variada. Por el contrario, la Demencia Vascular producida por pequeñas lesiones de sustancia blanca y de ganglios basales es más frecuente, y probablemente su fisiopatología más homogénea. Por ello este subgrupo calificado como **Demencia Vascular Subcortical** está suscitando especial interés, porque podría ser más susceptible de eventuales medidas terapéuticas⁴⁵.

2.2.1. Demencia Vascular Subcortical

El papel de las lesiones vasculares subcorticales en la demencia se conoce desde finales del siglo XIX,²⁵ aunque ha sido recientemente cuando se ha ido identificando un conjunto heterogéneo de microvasculopatías, algunas de ellas hereditarias, que pueden producir lesiones cerebrales subcorticales. Estas lesiones se corresponden anatomopatológicamente con desmielinización en las estructuras subcorticales del cerebro y cambios arterioscleróticos en las pequeñas arterias y arteriolas penetrantes de la sustancia blanca.^{30,43} Hasta el advenimiento de las modernas técnicas de neuroimagen el interés por las lesiones vasculares subcorticales en demencia y era mínimo. Tales lesiones constituyen hoy uno de los focos de mayor interés dentro de la investigación clínica y clinicopatológica de las enfermedades cerebrovasculares y de las demencias. Las entidades clinicopatológicas mejor conocidas que cursan con demencia achacable a lesiones vasculares subcorticales son el estado lacunar, la enfermedad de Binswanger y el síndrome CADASIL.

Estado Lacunar.

Las lagunas son pequeños infartos subcorticales producidos por la obstrucción arterioloesclerótica de los vasos penetrantes basales y de los medulares largos. Muy frecuentemente se asocian a hipertensión arterial y a diabetes, aunque en un 20% de los casos no se describen factores de riesgo vascular.³⁴ Con frecuencia las lagunas son múltiples y en muchos casos asintomáticas. Las sintomáticas se expresan por cuadros clínicos estereotipados, denominados síndromes lacunares: hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, disartria-mano torpe, etc. Las lagunas producen demencia, no sólo por su número ni por el volumen de tejido infartado, sino sobre todo, por su localización o agrupación en áreas estratégicas. La demencia del estado lacunar se ha considerado una variedad de la demencia multiinfártica. De hecho en estudios clinicopatológicos como los del Del Ser³² y los de Erkinjuntii⁴⁶ se encontró que entre un 20 y un 40% de los pacientes con demencia multinfarto tenían exclusivamente infartos subcorticales. Pero la presencia de lagunas en el cerebro de un demente no presupone siempre una relación causal entre lagunas y demencia,^{34,47} aunque en algunos estudios se ha demostrado que los pacientes con infartos lacunares tienen un riesgo 4-12 veces mayor de presentar demencia que la población normal.⁴⁸

Enfermedad de Binswanger

También denominada encefalitis subcortical crónica progresiva, encefalopatía arteriosclerótica subcortical.⁴⁹ Los estudios con confirmación anatomopatológica son escasos, y algunos autores ponen en duda la existencia de dicha entidad.⁵⁰ Se caracteriza un cuadro de progresión lenta que comienza en la quinta o sexta década de la vida en pacientes hipertensos y que cursa con disartria, disfagia, trastornos de la marcha y de la estabilidad postural, psicosis, cambios de personalidad, confusión, depresión, mutismo, labilidad emocional e incontinencia urinaria. La demencia es el síntoma cardinal. Con frecuencia existen episodios de isquemia cerebral transitoria. En la neuroimagen se ve como leucoaraiosis, es decir hay áreas de hiperintensidad periventricular de predominio frontal u occipital, y en el centro semioval, así como imágenes compatibles con infartos lacunares. El mecanismo patogénico de esta entidad sería la combinación de la isquemia distal de la sustancia blanca periventricular y una alteración del papel de intercambio metabólico que tienen la pared de los vasos medulares largos en la sustancia blanca subcortical.⁴⁹

Síndrome CADASIL

El síndrome CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*),⁵¹ es una demencia vascular familiar, debido a una anomalía en el cromosoma 19q12, con transmisión autosómica dominante. El cuadro clínico se caracteriza por episodios recurrentes de ictus isquémicos subcorticales (síndromes lacunares con hemiparesia, déficits hemisensoriales, ataxia y hemianopsia) y demencia con un síndrome corticobulbar, incontinencia urinaria, trastornos de la marcha y alteraciones psiquiátricas (depresión, manía, psicosis). En la resonancia magnética se ven infartos pequeños y profundos en los ganglios de la base y el tálamo, con señal hipertensa en T2. El examen patológico muestra una angiopatía no ateromatosa ni amiloidea, de las pequeñas arterias medulares de la sustancia blanca y las perforantes de los ganglios basales.

2.3. Epidemiología de la Demencia Vascular.

Podríamos suponer que la epidemiología de la Demencia Vascular debe ser muy semejante a la de los ictus, pero no existen estudios suficientes para corroborar o descartar esta hipótesis. Este conocimiento incompleto se debe a la complejidad del diseño y realización de estudios epidemiológicos en demencias. Las razones fundamentales de la carencia de datos sólidos sobre la epidemiología de la Demencia Vascular son la disparidad de criterios diagnósticos en los diferentes estudios y la necesidad de estudios de neuroimagen para el diagnóstico, pocas veces disponibles en los estudios epidemiológicos.

Si se tienen en cuenta las limitaciones antes dichas, no es sorprendente que la **prevalencia o frecuencia** de Demencia Vascular varíe sustancialmente según el tipo de series estudiadas. En las series **anatomopatológicas** la frecuencia de demencia de origen exclusivamente vascular oscila entre un 9-19%.^{17,52,53} Sin embargo algunos estudios necrópsicos realizados recientemente indican que la contribución de las lesiones vasculares a la demencia podría ser mayor de lo previamente indicado. En el Nun's Study un 47%¹⁹ de los pacientes con demencia tienen lesiones vasculares, y en el estudio CERAD⁴⁴ un 30% de los pacientes con diagnóstico clínico de demencia tipo Alzheimer presentan lesiones vasculares en el examen anatomopatológico, aunque sólo el 15% de ellos había tenido historia de ictus.

En las series **clínicas hospitalarias** la frecuencia oscila entre un 12%⁴⁶ y un 22%,⁵⁴ aunque es inevitable incluir un sesgo de selección, y los datos son muy variables según el origen de la muestra. Si se trata de pacientes que son remitidos para evaluación de trastornos de la memoria predominará la Enfermedad de Alzheimer,⁵⁵ mientras que en series consecutivas, no seleccionadas, de pacientes que ingresan en un hospital por cualquier motivo, la mayoría de las demencias observadas es de causa vascular.⁴⁶

Los estudios **poblacionales** presentan menor sesgo de selección y dan una información más aproximada de la realidad. Sin embargo el diagnóstico de Demencia Vascular es difícil con las herramientas que pueden ser utilizadas en este tipo de estudios, y de hecho, los resultados muestran diferencias considerables. Todos los trabajos confirman el aumento de prevalencia con la edad.⁵⁶ Según la extensa revisión de Hébert¹⁴ las cifras de prevalencia varían entre 1.2 y 4.2% entre las personas mayores de 65 años. La prevalencia es más elevada en los estudios japoneses posiblemente por la alta incidencia de enfermedad cerebrovascular que hay en este país. Entre los estudios occidentales, los que presentan unas cifras más altas de prevalencia son los que utilizan técnicas de neuroimagen como parte del protocolo diagnóstico,⁵⁷ con datos similares en ocasiones a los estudios japoneses.

Entre los estudios realizados en España hay también una gran variación en la prevalencia de Demencia Vascular, con cifras que oscilan entre un 0.6% en el sondeo de Zaragoza en mayores de 65 años⁵⁸ y el 6.2% de Gerona en mayores de 70 años.⁵⁹

La **incidencia** de Demencia Vascular varía entre 3-34 por 1000 personas mayores de 60 años⁶⁰⁻⁶⁵ en diferentes series. En los estudios poblacionales realizados en oriente la Demencia Vascular es 1.2-1.5 más frecuente que la Enfermedad de Alzheimer,^{61,64} mientras en los estudios realizados en países occidentales esta proporción se invierte.^{60,62}

2.4. Clínica y Criterios Diagnósticos.

La Demencia Vascular no tiene un cuadro clínico específico ni unívoco, como es lógico si tenemos en cuenta que se trata de un síndrome muy heterogéneo en cuanto a fisiopatogenia y etiología. Los rasgos psicopatológicos más característicos de la Demencia Vascular son la relativa preservación de la personalidad, la labilidad e

incontinencia emocional, los cuadros confusionales, sobre todo nocturnos, las quejas somáticas imprecisas, la depresión y el deterioro mental no homogéneo. Pero ninguno de ellos es suficientemente específico como para diferenciar la Demencia Vascular de la Enfermedad de Alzheimer.⁵² El cuadro clínico más habitual está marcado por los rasgos ictales y focales: inicio agudo-subagudo, evolución fluctuante-escalonada, focalidad neurológica y defectos cognitivos heterogéneos.⁶⁶

Al existir diferentes lesiones histopatológicas de origen vascular que pueden condicionar una demencia (infartos múltiples, infartos de territorio frontera, enfermedad de Binswanger, estado lacunar, formas mixtas)⁴² la presentación clínica de esta entidad puede ser muy variada. En general podemos dividir la Demencia Vascular en dos grandes grupos: una con características *corticales* (signos neurológicos y neuropsicológicos focales, afasia, apraxia, agnosia) ocasionada casi siempre por infartos corticales gruesos, y otra de aspecto más *subcortical* (pérdida de memoria, depresión, defecto cognitivo moderado, apatía, alteraciones hipoquinéticas, trastornos de la marcha, signos frontales y pseudobulbares) determinada por lesiones subcorticales lacunares y de sustancia blanca.⁶⁷ En la Demencia Vascular cortical, la presentación suele ser aguda con evolución escalonada y un patrón clínico de defectos multifocales secundarios a lesiones en territorios de grandes vasos. En la subcortical el inicio y progresión puede asemejarse al de la Enfermedad de Alzheimer y presenta notables trastornos motores y emocionales junto a déficits cognitivos⁶⁶ (TABLA 3).

TABLA 3. DEMENCIA VASCULAR CORTICAL Y SUBCORTICAL⁶⁶

	CORTICAL	SUBCORTICAL
Ictus	corticosubcorticales	lacunares
Defectos cognitivos	múltiple	menor
Signos	focales neurológicos neuropsicológicos	bulbares y frontales apatía y depresión labilidad emocional hipocinesia
Inicio	abrupto	subagudo
Evolución	escalonada	progresiva
Lesiones	vasos gruesos infartos-hemorragias corticales subcorticales	vasos finos terminales leucoencefalopatía isquémica lagunas

La Demencia Vascular, por su heterogeneidad clínica, es una de las demencias de más difícil diagnóstico. Uno de los instrumentos diagnósticos más utilizados ha sido la **escala de Hachinski**,⁶⁸ una herramienta simple desarrollada de forma empírica hace 20 años que ha demostrado tener una buena sensibilidad, pero una limitada especificidad diagnóstica^{69,70} y que fue validada anatomopatológicamente y simplificada por Rosen.⁷¹

Posteriormente se han propuesto diferentes **criterios de diagnóstico clínico** cuya aportación más novedosa es la inclusión de los datos de neuroimagen cerebral. Se han propuesto los de la ICD (*International classification of Diseases*)⁷² usado en la Europa continental, los del DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)⁷³ utilizados sobre todo en Estados Unidos y Canadá, y el CAMDEX (*Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly*),⁷⁴ utilizado en Reino Unido. En los últimos años se han propuesto otros dos nuevos criterios, los de *California Alzheimer Treatment Centers*⁷⁵ y los de un grupo de consenso americano-europeo (NINDS-AIREN)⁴¹ (TABLA 4).

Todos los criterios diagnósticos utilizados en la actualidad incluyen diferentes combinaciones de deterioro cognitivo, rasgos clínicos de enfermedad cerebrovascular y hallazgos en la neuroimagen de lesiones vasculares, con un énfasis mayor o menor en cada uno de ellos o en una causa particular. Los criterios del NINDS-AIREN⁴¹ y los de **California**⁷⁵ tienen muchas semejanzas; ambos requieren que los defectos cognitivos se objetiven con un examen neuropsicológico, aunque la batería idónea está por definir y validar. Exigen la realización de técnicas de neuroimagen, como tomografía o resonancia magnética. En los dos se acepta que un infarto único puede causar demencia, siempre que se pueda relacionar temporalmente la aparición de ésta con el ictus. La presencia de leucoaraiosis no es condición necesaria para el diagnóstico de Demencia Vascular en estos dos grupos de criterios, pero apoya el diagnóstico. Ambos grupos gradúan el diagnóstico de Demencia Vascular en definida, probable y posible. Los criterios NINDS-AIREN sustituyen el término Demencia Mixta por el de "Enfermedad de Alzheimer con enfermedad cerebrovascular". Con este término se trata de clasificar a los enfermos que cumplen los criterios de Enfermedad de Alzheimer posible y que muestran datos clínicos o de neuroimagen de lesión cerebrovascular. Su principal aportación es el requerimiento explícito de una relación temporal entre las lesiones vasculares y la demencia, como base de su presunta etiología.

TABLA 4. DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE DEMENCIA VASCULAR. Items principales

	ESCALAS CLÍNICAS¶			CRITERIOS DIAGNÓSTICOS				
	Hachinski ⁶⁸	Rosen ⁷¹	Loeb ⁷⁶	Erkinjuntti ³³	ICD-10 ⁷²	DSM-IV ⁷³	ADDTC ⁷⁵	NINDS-AIREN ⁴¹
Comienzo agudo	2	2	2					
Deterioro escalonado	1	1		(+)		(+)		
Fluctuaciones	2							
Confusión nocturna	1							
Personalidad conserv	1					(+)		
Depresión	1							
Quejas somáticas	1	1						
Labilidad emocional	1	1						
Hipertensión	1	1						
Hª ictus	2	2	1		(+)	(+)	(+)	(+)
Signos ATC	1							
Defectos cognitivos					heterogéneos	memoria +1	>1*	memoria + 2*
Síntomas focales	2	2	2	(+)			(+)	
Signos focales	2	2	2	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Lesión focal TC			una=2 más=3	(+)	(+)	(+)	no cerebelosa	(+)
Dos o + ictus				(+)		(+/-)	(+)	(+/-)
Relación temporal				(+)			si ictus único	(+)
Diagnóstico DEMENCIA¶	>6 ptos	>3 ptos	>3 ptos					

*se requiere la objetivación mediante test de los defectos cognitivos.

¶ Estas escalas son cuantitativas. El diagnóstico de Demencia Vascular se establece cuando la puntuación en la escala es superior a lo indicado en el apartado "diagnóstico de demencia"

En la actualidad los criterios NINDS-AIREN son considerados los más operativos y son los más usados aunque no faltan críticas, tanto teóricas³⁸ como empíricas⁷⁷ (TABLA 5). La principal utilidad de estos y otros criterios es la de unificar el lenguaje. Sin embargo la existencia de diferentes criterios conlleva a conclusiones diagnósticas diferentes que pueden inducir a confusión.⁷⁷⁻⁸² Las consecuencias de la existencia de varios sistemas de clasificación están siendo investigadas en la actualidad. Tanto Erkinjuntti⁷⁸ como Pohjasvaara⁷⁹ han comprobado que hay notables diferencias en los diagnósticos obtenidos al usar diferentes criterios diagnósticos para la demencia en general, y la Demencia Vascular en particular. La frecuencia de demencia varía sustancialmente según el criterio diagnóstico utilizado y pacientes diagnosticados como dementes por un sistema no son identificados como tales por otros. Estas discordancias tienen importantes implicaciones para la investigación y el tratamiento, así como

consecuencias de tipo ético o legal.⁷⁸ Cuando se intenta evaluar el grado de sensibilidad y especificidad de los criterios mediante estudios anatomopatológicos que usan el criterio histológico como el definitivo, los resultados no son mejores, y los criterios fallan en el diagnóstico de más de un tercio de los pacientes con Demencia Vascular confirmada histológicamente.⁷⁷

TABLA 5. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DEMENCIA VASCULAR.

	NINDS-AIREN ⁴¹	SCADDTC ⁷⁵
Demencia vascular probable		
• Demencia		
Deterioro cognitivo de:	Memoria + 2 funciones cognitivas	Más de una función cognitiva
Registrado en:	Historia clínica	Historia clínica
Objetivado por:	Examen mental o pruebas neuropsicológicas	Examen mental o pruebas neuropsicológicas
Trastorno funcional de:	Actividades de la vida diaria independiente de defectos físicos	Manejo de los asuntos habituales
En ausencia de:	Trastornos de conciencia, delirium o psicosis, afasia severa, trastornos sensoriales que impidan examen	Trastornos de conciencia
• Enfermedad cerebrovascular	Signos exploratorios + datos neuroimagen	Historia, exploración o neuroimagen de 2 o más ictus o ictus seguido de demencia
Datos de neuroimagen	TC o RMN con infartos múltiples de grueso vaso, único estratégico, lagunas múltiples basales o en sust. blanca, leucoaraiosis perivent.	Al menos un infarto no cerebeloso
Relación demencia–enf. cerebrovasc	Siempre: inicio tras ictus (3 meses) o deterioro brusco, o curso escalonado	Cuando sólo hay un ictus
Demencia vascular posible		
• Demencia	+	+
• Enfermedad cerebrovascular	Signos exploratorios, ausencia de neuroimagen confirmatoria o no relación temporal clara o curso insidioso	Historia, exploración o neuroimagen de 1 sólo ictus no seguido de demencia o síndrome de Binswagner* sin ictus
Demencia vascular segura		
• Demencia vascular probable	+	
• Evidencia clínica demencia		+
• Les vasculares histológicas	+	+
• Ausencia de:		
Lesiones degenerativas	Por encima de los límites de la edad	+
Otros trastornos clínicos o patológicos	+	+

* Síndrome de Binswagner (incontinencia urinaria, trastorno de la marcha, leucoaraiosis extensa, factores de riesgo vascular).

TABLA 5. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DEMENCIA VASCULAR (cont).

	NINDS-AIREN	SCADDTC
Datos que apoyan el diagnóstico de Demencia Vasculare probable		+
- Múltiples infartos cerebrales en regiones con funciones cognitivas		+
- Múltiples isquemias cerebrales transitorias		+
- Factores de riesgo vascular (hipertensión, cardiopatía, diabetes)		+
- Puntuación alta en Escala Hachinski		+
- Trastornos tempranos marcha	+	+*
- Inestabilidad y caídas frecuentes	+	+*
- Incontinencia urinaria	+	
- Parálisis pseudobulbar	+	
- Cambio de personalidad/ánimo	+	
- Depresión, abulia, labilidad emocional	+	
- Retardo psicomotor	+	
- Leucoaraiosis	+	+*
- Cambios focales en EEG, SPECT, PET, RMN	+	+*
Datos que cuestionan el diagnóstico de Demencia Vasculare probable		
En ausencia de lesiones focales de neuroimagen presencia de defectos de memoria, afasia sensorial transcortical, apraxia, agnosia	+	+
- Ausencia de defectos neurológicos no cognitivos.	+	+

* Pendientes de confirmar con investigaciones futuras

Todo esto pone en entredicho la validez de los criterios de demencia e indica la necesidad de debatir y estudiar la redefinición de las categorías de demencia y/o deterioro cognitivo tanto en la Enfermedad de Alzheimer como en la Demencia Vasculare, para intentar obtener unos criterios universales estándar que usen todos los clínicos y que permitan la realización de estudios epidemiológicos, de factores de riesgo, prevención y tratamiento. En este sentido algunos autores, como hemos indicado previamente, reclaman la utilización del concepto “deterioro cognitivo”,^{38,39} mas abierto y operativo, para identificar a los pacientes en fases precoces de la enfermedad, y no cuando hayan desarrollado ya una demencia franca, lo que correspondería al estadio final de la enfermedad cerebrovascular.

2.5. Factores de Riesgo de Demencia Vasculare.

Con frecuencia se supone, siguiendo un razonamiento de simple generalización, que los factores de riesgo de **Demencia Vasculare** son los mismos que los de ictus (TABLA 6). Sin embargo la Demencia Vasculare se ha asociado también a factores de riesgo no vasculares como el consumo de alcohol, el estrés psicológico en las etapas tempranas de

la vida, bajo grado de escolarización o exposiciones laborales.⁸³ Es probable que existan otras circunstancias, además de los factores de riesgo tradicionalmente aceptados, que determinen la aparición de demencia en relación con la patología vascular cerebral.

TABLA 6. FACTORES DE RIESGO DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR^{2,84}

Factores riesgo	Riesgo relativo
Hipertensión arterial	4.0-5.0
Fibrilación auricular	5.6-17.6
Valvulopatía	2.0-4.0
Tabaquismo	1.5-2.9
Hipercolesterolemia	1.0-2.0
Consumo de alcohol	1.0-4.0
Diabetes Mellitus	1.5-3.0
Hiperhomocisteinemia	1.5-5.5 ⁸⁵

Los factores de riesgo de Demencia Vascular incluyen **factores relacionados con el ictus y otros no vasculares**. Dentro de los primeros encontramos la edad,^{4,64,86} la hipertensión arterial,⁸⁷⁻⁸⁹ la diabetes mellitus,⁹⁰⁻⁹² la fibrilación auricular,^{93,94} la insuficiencia cardíaca,⁹⁵ la enfermedad coronaria,^{31,96,97} la estenosis carotídea,⁹⁷ el tabaquismo,³¹ el hematocrito alto,⁶⁴ la hiperlipidemia,⁹⁸ los accidentes isquémicos transitorios (AITs) o los ictus previos,⁶⁴ la leucoaraiosis^{99,100} y las alteraciones en la coagulación.¹⁰¹ Entre los **factores de riesgo no vascular** se incluye el sexo,^{4,31} el consumo de alcohol,^{64,102} un bajo índice de masa corporal,^{102,103} el estrés psicológico en la infancia,¹⁰⁴ el bajo nivel educativo,^{83,105-107} la exposición a pesticidas, herbicidas o disolventes¹⁰² o una personalidad premórbida.⁹⁸

Recientemente se ha visto también que la Enfermedad de Alzheimer **comparte factores de riesgo** con la enfermedad cerebrovascular,^{97,108,109} y que la asociación de ambos procesos es superior a la esperada por el azar, por lo que cabe pensar en que ambas tengan una etiología al menos en parte compartida, y que los factores de riesgo comunes aumenten la incidencia de ambos procesos. Entre estos factores de riesgo compartidos destacan la edad y el sexo, el estatus socioeconómico, la diabetes mellitus, el colesterol, la enfermedad cardiovascular, la fibrilación auricular, el tabaco, el alcohol, el genotipo de la ApoE, la atrofia del hipocampo y la homocisteína.

2.5.1. Factores de riesgo vasculares

Sexo: La Demencia Vascolar es más frecuente en hombres que en mujeres, al contrario de lo que ocurre con la Enfermedad de Alzheimer^{4,31} aunque esta diferencia parece reducirse con los años,^{4,15,96} existiendo incluso una preponderancia de mujeres dementes en los grupos de más edad.⁶³ Se ha especulado con que esto sea debido a que los hombres mueren en una fase más precoz de la enfermedad.^{14,63}

Grupo racial: La Demencia Vascolar es la principal causa de demencia en países como Japón,⁸⁶ Rusia⁵⁶ y China,⁶¹ a diferencia de lo que ocurre en Europa y América donde la Enfermedad de Alzheimer es más frecuente.^{13,14,57} Parece que esto es debido a que existe una mayor incidencia de accidentes isquémicos y de enfermedad de pequeño vaso en los países de oriente.

Hipertensión arterial: Estudios longitudinales han demostrado que los pacientes hipertensos tienen mayor riesgo de deterioro neurológico que los normotensos.⁸⁷⁻⁸⁹ La hipertensión arterial se ha relacionado con todos los subtipos de Demencia Vascolar.^{102,110} En algunas series el deterioro o la demencia sólo se relaciona con la presión arterial diastólica¹¹¹ mientras que en otras es la tensión sistólica la que se relaciona con la demencia.¹¹² Las cifras tensionales altas pueden asociarse con la demencia a través de diferentes mecanismos, como son la adaptación estructural de los vasos intracraneales a la tensión arterial, que disminuye el calibre de los vasos y favorece las oclusiones distales, la aterosclerosis intracerebral, la disminución del flujo secundaria a la cardiopatía hipertensiva, etc.¹¹³ Además los pacientes con hipertensión tienen con más frecuencia leucoaraiosis.¹¹³ En general se considera la hipertensión arterial como un importante factor de riesgo de Demencia Vascolar y su tratamiento como un medio para intentar prevenirla.

Diabetes mellitus: La diabetes mellitus,⁹⁰⁻⁹² la intolerancia a la glucosa y la hiperglucemia,¹¹⁴ reconocido factor de riesgo de ictus, se han relacionado en algunas series con la Demencia Vascolar. Sin embargo se trata de una asociación discutida por otros autores.^{86,102}

Cardiopatía: En un estudio prospectivo Aronson⁹⁶ comprobó que las mujeres con un *infarto de miocardio* tenían cinco veces más riesgo de desarrollar demencia que los

controles. Otros estudios han confirmado esta asociación.^{31,97} Asimismo se ha demostrado la asociación de episodios de *insuficiencia cardiaca congestiva* con el deterioro cognitivo.⁹⁵ Parece que la hipoperfusión es en ambos casos responsable de aparición de lesiones isquémicas y de Demencia Vascular. La *fibrilación auricular* también parece ser un factor de riesgo de demencia, incluso cuando se excluyen los pacientes que han tenido un ictus.^{93,94} Si esta asociación es debida a hipoperfusión por disfunción miocárdica, infartos silentes o se trata de marcadores de exposición a factores de riesgo aterosclerótico es un tema aún en debate.⁹⁴

Tabaco: El tabaco aumenta las resistencias vasculares cerebrales,¹¹⁵ el riesgo de ictus² y las placas de ateroma,¹¹⁶ mecanismos que pueden explicar la asociación encontrada en algunos estudios entre la Demencia Vascular y el tabaquismo.^{31,116}

Ictus y AITs: Los AITs son factores de riesgo de ictus y posiblemente de Demencia Vascular. El efecto acumulado de múltiples infartos cerebrales puede condicionar la aparición de demencia multinfarto.³ Un paciente con un ictus tiene un riesgo 9 veces superior de demencia que los controles sin ictus.^{20,21} En la serie de Loeb⁴⁸ los individuos con infartos lacunares tienen 4-12 veces más riesgo de demencia que la población normal.

Cómo estos ictus aumentan el riesgo de la demencia es un tema que aún está debatido. Anteriormente se consideraba que los infartos múltiples eran el único mecanismo de Demencia Vascular, y el volumen de infarto cerebral el determinante fundamental de la demencia.¹⁷ Sin embargo esta teoría ha sido reexaminada en los últimos años^{30,32,55} y la conclusión que se obtiene es que el volumen de parénquima lesionado en los pacientes con Demencia Vascular es muy variable. Además en un trabajo reciente realizado por Snowdon entre una comunidad de monjas¹⁹ se demuestra por estudios anatomopatológicos, que la presencia de incluso uno o dos pequeños infartos lacunares puede incrementar sustancialmente la prevalencia de demencia en aquellos casos en los que existen abundantes placas seniles en los cerebros analizados, y que por el contrario, la presencia de infartos, del tamaño que sean, no aumenta la prevalencia de demencia en los pacientes que no cumplen criterios neuropatológicos para el diagnóstico de demencia tipo Alzheimer. En general parece que características como el volumen de tejido afectado, la bilateralidad de las lesiones, la situación estratégica, el número la extensión y la densidad de las lesiones de la sustancia blanca y la coexistencia con otras

alteraciones, especialmente la Enfermedad de Alzheimer, son factores importantes para que la enfermedad cerebrovascular pueda producir demencia.^{47,117}

Hipotensión: La hipotensión sistémica puede producir lesiones isquémicas en el cerebro¹¹⁸ condicionando un subtipo de Demencia Vascular conocido como demencia hemodinámica o demencia por hipoperfusión. Las arritmias cardíacas, la insuficiencia cardíaca y los infartos de miocardio pueden actuar a través de este mecanismo, como se ha comentado previamente. También la anestesia general¹¹⁹ o un tratamiento antihipertensivo demasiado agresivo.

Leucoaraiosis: Se trata de un término acuñado para definir las imágenes de tomografía computarizada en que aparecen zonas de la sustancia blanca periventricular o subcortical con hipodensidad segmentaria o difusa bilateral.¹²⁰ Es un término radiológico descriptivo, y no una entidad patológica. Se ha comprobado en diferentes estudios que es un hallazgo más común en los pacientes con demencia que en los sujetos controles no dementes,⁹⁹ y es especialmente frecuente en los pacientes con Demencia Vascular.³² Parece también que el riesgo de demencia aumenta con la severidad de la leucoaraiosis¹⁰⁰ y que puede considerarse como un factor de riesgo independiente de demencia.

Genotipo de la enzima convertidora de angiotensina (ACE): El polimorfismo de la ACE se ha asociado con la leucoaraiosis, especialmente en aquellos pacientes que han tenido infartos cerebrales.¹²¹ Dado que la leucoaraiosis se relaciona con la demencia vascular, algunos autores han propuesto que podría existir una relación entre este factor genético y la demencia vascular.

2.5.2. Factores de riesgo no vasculares.

Educación: El grado de escolarización se ha estudiado como potencialmente relacionada con la aparición de demencia, y un nivel alto de educación parece comportarse como un factor protector.^{83,105-107} Estudios en animales muestran que hay estímulos ambientales complejos que aumentan el crecimiento dendrítico y el peso cerebral.¹²² La educación también proporciona recursos y estrategias para resolver problemas. Sin embargo algunos autores no están completamente de acuerdo y consideran que las diferencias están en parte relacionadas con el bajo rendimiento de los pacientes analfabetos en los

test utilizados en la valoración de la demencia.¹²³ Recientes estudios han comprobado también que los pacientes con menor grado de escolarización tienen mayor prevalencia de lesiones vasculares,¹²⁴ y son estas lesiones las que podrían explicar la mayor prevalencia de demencia, y no el grado de escolarización

Alcohol: El alcohol se ha asociado a la Demencia Vascolar en algunos estudios^{102,125} sin embargo esto no ha podido ser confirmado en otros^{86,116} e incluso se ha postulado un posible efecto protector del consumo de vino a bajas dosis.¹²⁶

Índice de masa corporal: Ocasionalmente se ha encontrado asociación entre índices de masa corporal bajos y la demencia.^{102,103} Probablemente el bajo peso sea una consecuencia de la demencia más que una causa, aunque por el momento se desconoce la razón exacta de esta asociación.

Exposición laboral: La exposición a pesticidas, fertilizantes y disolventes se ha relacionado con diferentes enfermedades neurológicas, como la Enfermedad de Alzheimer,¹²⁷ el Parkinson,¹²⁸ y la Demencia Vascolar.¹⁰² El mecanismo por el cual estos productos pueden favorecer estas enfermedades es desconocido. También se ha comunicado la asociación entre Demencia Vascolar y exposición laboral a instrumentos vibrantes.¹²⁹

2.5.3. Factores de riesgo compartidos con la Enfermedad de Alzheimer.

Edad: La edad es un factor de riesgo para todos los tipos de demencia, con una prevalencia que se duplica cada 5 años por encima de los 55 años de edad,⁵⁶ y una incidencia que se eleva exponencialmente desde los 65 hasta los 90 años.⁶⁵

Atrofia del lóbulo temporomedial: Este hallazgo se ha asociado con la Enfermedad de Alzheimer, y para muchos autores es un hallazgo casi patognomónico de esta enfermedad en los pacientes que tienen deterioro de memoria.^{130,131} Aunque algún trabajo reciente ha puesto en entredicho esta teoría al comprobar que también pacientes con Demencia Vascolar y con enfermedad de Parkinson con y sin demencia presentan atrofia en el hipocampo,¹³² la mayoría de los autores continúa considerando que la presencia de atrofia en el lóbulo temporomedial es un indicador de Enfermedad de Alzheimer. Cuando en un paciente con Demencia Postictus se describe dicha atrofia se postula la existencia de una Demencia Mixta, o una Enfermedad de Alzheimer

complicada con un ictus, lo que se confirma con la mayor presencia de Demencia Previa en este grupo de pacientes.¹³³

Genotipo Apolipoproteína E: El genotipo de la ApoE se ha estudiado con relación a la enfermedad vascular por su papel en el metabolismo de los lípidos. El alelo E4 se asocia con un aumento en los niveles de colesterol sérico total y con un aumento en el riesgo de arteriosclerosis y enfermedad coronaria.¹³⁴ La relación entre el alelo E4 y la enfermedad cerebrovascular es controvertida y mientras algunos estudios han comunicado que el alelo E4 aumenta el riesgo de enfermedad cerebrovascular¹³⁵ otros no han encontrado relación.¹³⁶ Sin embargo el genotipo de la ApoE se ha relacionado claramente con la Enfermedad de Alzheimer. Desde 1993 que se publicó por primera vez,¹³⁷ esta asociación se ha confirmado por muchos autores y en diferentes poblaciones.¹³⁸ El mecanismo por el cual la ApoE se relaciona con la aparición de demencia no está claro, aunque se ha implicado en varios aspectos relacionados con la neurodegeneración y la reparación, como el depósito de amiloide A4 en las placas, el transporte de lípidos o la actividad antioxidante.¹³⁸ Algunos trabajos han sugerido la posible interacción entre el genotipo de la ApoE y factores de riesgo ambiental que aumentan el riesgo de Enfermedad de Alzheimer.¹³⁹ Recientemente diversos estudios han investigado la asociación entre el genotipo de la ApoE y la aparición de Demencia Vascular con resultados tanto positivos,^{140,141} como negativos.¹⁴²

Además en el estudio de Rotterdam^{63,90,93,109} se ha demostrado que otros conocidos factores de riesgo vascular, como la diabetes mellitus, la fibrilación auricular, el tabaquismo y la hipertensión arterial también se relacionan de forma independiente con la Enfermedad de Alzheimer.

3. DEMENCIA MIXTA.

3.1. Concepto

El concepto de Demencia mixta se encuentra en debate en la actualidad. En general se considera que el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer es un diagnóstico de exclusión que se hace en ausencia de datos de enfermedad vascular.¹⁴³ Los casos en los que hay evidencia de la coexistencia de ambos procesos se pueden incluir dentro del concepto de Demencia Mixta.

Dentro de los criterios diagnósticos de Demencia Vascular, los establecidos por el Estado de California⁷⁵ incluyen el concepto de Demencia Mixta, pues consideran que su inclusión puede facilitar la clasificación nosológica de las demencias. Se hace el diagnóstico de **Demencia Mixta** en presencia de una o más enfermedades cerebrales o sistémicas que estén relacionadas causalmente con la demencia. El diagnóstico de Demencia Vascular debe especificarse como definitivo, posible o probable y debe especificarse el o los otros cuadros que contribuyen a la demencia.

Por el contrario los criterios de NINDS-AIREN⁴¹ opinan que el diagnóstico de Demencia Mixta debe ser abandonado en estudios epidemiológicos ya que la contribución vascular en estos casos no está bien definida. Según los criterios de NINCDS-ADRDA para Enfermedad de Alzheimer¹⁴³ si existe un diagnóstico clínico y hallazgos radiológicos propios de Enfermedad de Alzheimer se debe hacer este diagnóstico, incluso en presencia de evidencia clínica y radiológica de ictus, aún cuando su aparición contribuya al cuadro clínico de demencia. Teniendo esto en cuenta se aconseja que para estudios epidemiológicos se haga el diagnóstico de “Enfermedad de Alzheimer con enfermedad cerebrovascular”, en vez de Demencia Mixta.

3.2. Estudios epidemiológicos

Hay pocos estudios epidemiológicos sobre la Demencia Mixta y los estudios clínicos son poco concluyentes, ya que la Demencia Mixta puede presentar rasgos clínicos tanto de Demencia Vascular como de Enfermedad de Alzheimer. El diagnóstico clínico es muy poco fiable, tal como muestran todos los trabajos clinicopatológicos,^{53,144} pero incluso el diagnóstico anatomopatológico es bastante arbitrario ya que es difícil determinar si una lesión vascular de pequeño tamaño tiene efectos cognitivos relevantes o no. La proporción de Demencia Mixta en los estudios comunitarios oscila entre un 5.6 y un 21.3% de todas las demencias.^{57,60,61,86,145}

3.3. Estudios Clínico-Patológicos

Actualmente hay bastantes indicios de que las formas mixtas de demencia pueden ser más comunes que las formas puras,^{19,124,146} especialmente en las edades más avanzadas¹⁴⁷ en las que se acumulan la mayoría de los casos de demencia en la población general. En estas edades son progresivamente más frecuentes los casos en los

que coexisten lesiones degenerativas y vasculares, que probablemente tienen un efecto fisiopatológico sinérgico.¹⁹ Hay series de autopsias que han demostrado que entre un 10 y un 23% de los pacientes con demencia tienen lesiones vasculares y lesiones degenerativas simultáneamente.^{17,148} Recientemente Snowden¹⁹ ha elevado esa cifra al 47% en su serie. Los rasgos clínicos de los pacientes con Enfermedad de Alzheimer son bastantes similares en los casos puros y en los que tienen lesiones vasculares asociadas.¹⁴⁹

3.4. Patología Vascular y Degenerativa

La enfermedad cerebrovascular puede jugar un papel importante en el desarrollo de demencia en pacientes con lesiones anatomopatológicas de Enfermedad de Alzheimer,^{19,44} potenciando los efectos demenciantes de las lesiones degenerativas. Esta teoría ya había sido expuesta por Tomilson¹⁷ que especuló con la posibilidad de que el ictus actuara como precipitante de una demencia en pacientes cuya función cerebral se encontraba en el “límite”. El ictus sería en estos casos una más de las causas que contribuirían al deterioro mental.

La asociación de lesiones vasculares y degenerativas puede interpretarse de varias maneras:

- Asociación aleatoria de ambos procesos: las lesiones vasculares precipitarían o acelerarían el síndrome clínico.¹⁹
- Los pacientes con Enfermedad de Alzheimer pueden tener mayor predisposición a presentar infartos cerebrales debido a su asociación con la apolipoproteína ε4 y la angiopatía amiloide.^{150,151}
- La patología cerebrovascular aumenta el riesgo de Enfermedad de Alzheimer.⁹⁷

A pesar de las dificultades que existen es importante establecer el diagnóstico de Demencia Vascular o mixta, incluso correr el riesgo de sobre-diagnosticar las lesiones vasculares como causa de la demencia. En términos prácticos el manejo terapéutico de la patología cerebrovascular es hoy por hoy fundamentalmente preventivo y reducir el riesgo de lesiones vasculares es un objetivo deseable incluso en los casos de Enfermedad de Alzheimer.¹⁵²

4. DEMENCIA TRAS ICTUS

4.1.- Líneas de estudio de Enfermedad Cerebrovascular y Demencia.

Tanto la patología vascular como el deterioro cognitivo aumentan con la edad.¹⁵³ La relación exacta que existe entre ambas patologías no es comprendida del todo hasta este momento ya que se desconoce exactamente cuántas lesiones vasculares, en qué localización o en qué circunstancias son capaces de producir la aparición de demencia. Probablemente un enfoque único en los estudios de enfermedad cerebrovascular y demencia no nos daría una respuesta definitiva, por lo que la mejor manera de estudiar las causas vasculares de la demencia es analizarla mediante la asociación de estudios epidemiológicos, clínicos, radiológicos y patológicos. Sin embargo la mayoría de las aproximaciones que se están realizando consideran sólo alguno de estos aspectos, dado que un enfoque global resulta extremadamente caro y complejo.

4.1.1. Estudios de neuroimagen.

Los estudios realizados con Resonancia Magnética (RMN) o Tomografía axial (TC) ha permitido un gran avance en el conocimiento de las demencias vasculares. Entre otras aportaciones han ayudado a revisar la hipótesis volumétrica de Demencia Multifarto³³ y a reconocer el papel en la demencia de algunas localizaciones estratégicas de las lesiones vasculares⁴⁷ y de las alteraciones subcorticales (leucoaraiosis, lagunas). Las modernas técnicas de exploración de la circulación cerebral (SPECT, PET) han demostrado la existencia de algunos casos infrecuentes de demencia por isquemia crónica.¹⁵⁴

4.1.2. Estudios clinicopatológicos

El diagnóstico anatomopatológico de la Demencia Vasculare es fundamentalmente negativo y se plantea en pacientes clínicamente dementes cuyo cerebro, examinado macro y microscópicamente sólo muestra lesiones vasculares sin lesiones degenerativas o de otro tipo.¹⁴⁴ Sin embargo el diagnóstico anatomopatológico no parece ser definitivo. Es difícil establecer qué lesiones son significativas y cuáles no, y si su presencia se relaciona inexorablemente con la demencia o son necesarias otras condiciones para que esta aparezca. Los estudios anatomopatológicos más recientes

están examinando la interacción existente entre las lesiones vasculares cerebrales y otros factores, especialmente las lesiones neurodegenerativas.^{19,44}

4.1.3. Estudios epidemiológicos

Los estudios poblacionales están libres de sesgos de selección, pero es preciso tener en cuenta los problemas metodológicos antes de considerar sus resultados como definitivos. Los más importantes de todos son la falta de estudios de neuroimagen en la mayoría de estas series, y la exclusión de pacientes institucionalizados, que suponen un potencial sesgo de infravaloración de la prevalencia de Demencia Vascular. La inclusión de estudios de neuroimagen en recientes trabajos realizados en la comunidad^{15,57,86} nos dan una idea más exacta de la verdadera prevalencia de Demencia Vascular, que es superior a la indicada en las series que no utilizan este método diagnóstico.

4.1.4. Estudio de la demencia tras ictus

El estudio de la demencia tras ictus es una forma de examinar el problema de las demencias vasculares desde otra perspectiva. En los pacientes que han sufrido un ictus la enfermedad cerebrovascular está confirmada y lo que se pretende es estudiar la relación existente entre el ictus y la demencia, es decir si el ictus es la causa de la misma, si es un factor que contribuye a empeorar o desenmascarar una demencia degenerativa subyacente o simplemente se trata de un suceso que no tiene trascendencia.¹⁵³ Por lo tanto a los pacientes a los que se diagnostica de demencia tras haber tenido un ictus se les puede incluir dentro de diferentes categorías:

- “Demencia relacionada con el ictus”, que puede explicarse por los efectos focales de una o más lesiones en localizaciones estratégicas. Esta localización puede tener más importancia que el volumen lesional y otros factores.
- Demencia degenerativa complicada por el ictus (Demencia Mixta), que puede ser debida al efecto multiplicativo de los dos procesos.
- Demencia degenerativa en la que el ictus ha contribuido escasamente.

La entidad “Demencia post apoplejía” ya fue mencionada por Alzheimer hace más de un siglo.¹⁵⁵ Alzheimer escribió que *“tras una apoplejía –incluso en pacientes jóvenes y también en esas apoplejías que no afectan a la corteza ni a la sustancia blanca- suele*

desarrollarse una lenta progresiva demencia que es bastante parecida a la demencia senil. Las bases anatómicas de este tipo de demencia –según mis observaciones- son las de una alteración cortical no sólo en las zonas afectadas por la apoplejía muy parecidas a las de la demencia senil”. Sin embargo, el término **Demencia Postictus** se ha establecido hace aproximadamente una década, y el interés que ha suscitado se debe en parte a los recientes avances en la prevención del ictus, y a que la demencia relacionada con las enfermedades vasculares puede ser una de las escasas demencias prevenibles.³⁸

4.2. -Prevalencia de Demencia tras un Ictus.

El verdadero riesgo de presentar demencia después de un ictus no está aún claramente establecido porque la mayoría de los trabajos realizados en esta línea^{21,24,102,156-167} han utilizado metodologías diferentes a la hora de estudiar la demencia tras ictus, lo que impide en cierto modo hacer comparaciones.

En primer lugar utilizar diferentes **criterios diagnósticos** puede conducir a grandes diferencias en la estimación de la demencia, como se ha comentado previamente. Por ejemplo en el estudio realizado en Columbia⁸² la prevalencia variaba entre 27% de demencia a los 3 meses de un ictus si se utilizan los criterios de NINDS-AIREN, un 30% usando los criterios de DSM-III o un 41% utilizando los criterios de Cummings y Benson. El grupo de Helsinki⁷⁹ utilizó cinco criterios diferentes para el diagnóstico de demencia a los 3 meses de un ictus: la prevalencia estimada fue del 25.5% según los criterios DSM-III, 20% según DSM-III-R, 18.4% con los de DSM-IV, 21.1% con los NINDS-AIREN y 6% con los ICD-10.

Además la frecuencia de demencia tras ictus obtenida en diferentes estudios varía también dependiendo de la población de estudio y el tipo de muestra escogido, especialmente en lo referente a la edad de los pacientes, el nivel de educación y el tipo de ictus. El estado clínico de los pacientes no siempre se describe en los trabajos, especialmente con relación a la presencia o no de deterioro previo. La exclusión de pacientes con afasia puede conducir a la infraestimación de la Demencia Postictus.¹⁵⁷ La inclusión de pacientes con ictus hemorrágico^{166,168} o con ictus previo²¹ también puede ser responsable de algunas de las diferencias que aparecen en estos trabajos.

Aunque los estudios que estiman de forma más exacta el verdadero impacto de la enfermedad en la salud pública son los realizados en la comunidad, la mayoría de los estudios de demencia tras ictus han sido realizados en pacientes hospitalizados. Sin embargo algunos estudios han demostrado que más del 90% de los pacientes con un ictus son ingresados en un hospital¹⁶⁹ y que la mayoría de los que no lo hacen son los que fallecen en sus domicilios, o en el traslado al hospital, con lo cual posiblemente los estudios hospitalarios puedan ofrecernos una idea bastante aproximada del problema.

Ladurner¹⁶² examinó a 71 pacientes hospitalizados con infarto isquémico y una media de edad de 55.5 años diagnosticando al 56.3% de dementes; los criterios de inclusión en el estudio no se especifican. Kotila¹⁶¹ estudió 52 pacientes con lesiones cerebrovasculares menores de 65 años y tras un seguimiento de un año el 6% fueron diagnosticados de demencia.

En 1990 Tatemichi et al²⁰ publican la primera estimación importante de prevalencia de demencia asociada a ictus isquémico. Analizaron los datos de los pacientes del *Stroke Data Bank* de Nueva York, incluyendo individuos con más de 60 años, y 116 de 726 (16%) pacientes fueron diagnosticados de demencia según el criterio del neurólogo que los examinó. Posteriormente el mismo grupo²¹ hace un estudio más válido para la estimación de la prevalencia de demencia tras un ictus: estudian prospectivamente 251 pacientes con accidente isquémico mayores de 60 años, sin excluir a los dementes previos pero sí a los afásicos. Utiliza los criterios DSM-III-R encontrando que uno de cada cuatro pacientes examinados a los 3 meses de un ictus presentaban demencia (26.3%). Después¹⁷⁰ estudiaron la aparición de demencia retardada en este grupo de pacientes comparando con un grupo de referencia sin ictus. Se observó una incidencia de demencia de 8.4 x 100 personas/año, una tasa considerablemente más alta que la incidencia de demencia encontrada en la muestra representativa de la población general.

Censori¹⁵⁷ elige pacientes menores de 80 años, sin Demencia Previa y que presenten un primer ictus isquémico; tras un seguimiento de 3 meses el 13.6% de los pacientes son diagnosticados de demencia, incluyendo en el estudio a los pacientes afásicos.

Los estudios más recientes han sido los realizados por Pohjasvaara y colaboradores en Helsinki y por Inzitari y cols en Italia. Los primeros¹⁶⁴ incluyen a pacientes con ictus isquémicos entre 55 y 85 años. De 337 pacientes son diagnosticados de demencia a los

tres meses 107 (31.8%). Cuando excluyen a los pacientes con Demencia Mixta (ictus + Enfermedad de Alzheimer) la frecuencia disminuye a 28%. El estudio italiano¹⁶⁶ incluye a pacientes con ictus isquémico o hemorrágico: de 339 incluidos 57 (16.8) son diagnosticados de demencia al año. El método utilizado para el diagnóstico de demencia es un cuestionario al informador, considerado bastante específico pero poco sensible, por lo que los autores consideran que la frecuencia de demencia puede estar infraestimada.

TABLA 7. PREVALENCIA DE DEMENCIA EN LOS ESTUDIOS DE DEMENCIA TRAS ICTUS.

	Tipo ictus*	Seguimiento	Edad media	Nº pacientes /dementes	% demencia
Series clínicas					
Ladurner ¹⁶² (1982)	I		56	71/40	58.6
Kotila ¹⁶¹ (1984)	I	1 año	49 (<65 a)	52/3	6
Series hospitalarias					
Tatemichi ²¹ (1992)	I	3 meses	72 (>60)	251/66	26.3
Censori ¹⁵⁷ (1996)	I	3 meses	65 (40-80)	110/15	13.6
Hénon ¹⁶⁵ (1997)	I, H	6 meses	75 (>40)	33/102	32.3
Pohjasvaara ¹⁶⁴ (1998)	I	3 meses	76 (55-85)	337/107	31.8
Inzitari ¹⁶⁶ (1998)	I, H	1 año	71	339/57	16.8
Estudios poblacionales					
Kokmen ¹⁶⁰ (1996)	I	1 año		971/68	7
Prencipe ¹⁷¹ (1997)	I	corte transversal	77(>65)	80/24	30
Zhu ¹⁶⁷ (1998)	I, H	corte transversal	82.5 (>75)	153/49	32

* I= isquémico. H= hemorrágico

Existe poca información disponible sobre la Demencia Postictus en la población general. Kokmen¹⁶⁰ publica una serie retrospectiva en la que estudia 971 pacientes que sobreviven a un primer ictus, sin deterioro neurológico severo. Ciento noventa y seis pacientes son diagnosticados de demencia, en un seguimiento de 6782 personas y año. Al año, la incidencia de demencia fue del 7%. El riesgo de presentar demencia fue 9 veces mayor en estos sujetos que en los que no habían tenido un ictus. Prencipe¹⁷¹ estudia a un grupo de 1032 sujetos mayores de 65 años, 80 de los cuales tenían una historia de ictus, siendo diagnosticados de demencia el 30% de los mismos. En un estudio realizado en Estocolmo¹⁶⁷ analizando a todos los individuos mayores de 75 años que vivían en un distrito de la ciudad se diagnosticó de demencia relacionada con el ictus a 49 pacientes, de 153 que tuvieron el diagnóstico de ictus (32%). El riesgo de demencia era 3.9 veces superior en los pacientes con ictus que en los que no lo habían tenido

Teniendo en cuenta todos estos datos parece que tener un ictus aumenta de 4 a 12 veces el riesgo de desarrollar una demencia con respecto a la población general sin ictus de la misma edad, tanto de forma inmediata como a largo plazo. La coexistencia de la demencia y el ictus no explica claramente cual es la relación causal: el ictus puede causar el deterioro neurológico o coexistir con él. También puede contribuir al deterioro por efectos aditivos: un ictus reciente puede superar la capacidad compensadora del cerebro y poner de manifiesto por primera vez síntomas relacionados con condiciones preexistentes que afectaran al cerebro. La Enfermedad de Alzheimer o el abuso de alcohol pueden ser alguna de estas condiciones preexistentes. Por otro lado parece que los pacientes con deterioro mental tienen un riesgo mayor de sufrir un accidente cerebrovascular que la población no deteriorada,¹⁷² lo que implica una asociación en ambas direcciones.

4.3. -Factores de Riesgo de Demencia tras Ictus.

Parece claro que el ictus aumenta el riesgo de demencia, pero todos los individuos que tienen un ictus no desarrollan demencia. Es por tanto interesante determinar los factores de riesgo de demencia en pacientes con ictus, es decir, aquellos factores que puedan contribuir a aumentar el riesgo de desarrollar demencia. Sólo recientemente se han diseñado estudios para valorar los factores de riesgo de demencia tras ictus.^{20,21,157,158,164,166,173} La gran variabilidad existente entre los estudios, que han escogido poblaciones y metodología muy dispares¹⁷⁴ hacen que la mayor parte de los factores sólo se puedan considerar como presuntivos (TABLA 8).

Dentro de los potenciales factores de riesgo de demencia en pacientes con ictus podemos distinguir los factores relacionados con la patología vascular cerebral y aquellos no relacionados con el ictus. Los **factores relacionados con el ictus** incluyen lesiones izquierdas^{157,164,170} o bilaterales,^{162,165} el volumen lesional,^{157,175} lesiones frontales¹⁵⁷ o de la arteria cerebral media,¹⁵⁷ tálamo dominante,¹⁶² o en el lóbulo temporal,¹⁶⁵ los ictus previos^{20,21,48,158,160} o los infartos silentes.^{176,177}

Otros **factores vasculares** son la presencia de leucoaraiosis,^{162,173,178} la hipertensión arterial,^{160,162} los infartos de miocardio previo,^{20,158} la fibrilación auricular,^{93,94,157,163,166} el prolapso de la válvula mitral,¹⁶⁰ la diabetes mellitus,^{21,157} la hipercolesterolemia,¹⁶⁴ el tabaquismo^{158,164} y la hipoperfusión cerebral.^{133,163}

TABLA 8. FACTORES DE RIESGO DE ICTUS, DEMENCIA VASCULAR, DEMENCIA TRAS ICTUS Y ICTUS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

	ICTUS	DEMENCIA VASCULAR	DEMENCIA TRAS ICTUS	ICTUS EN E. ALZHEIMER
<i>Factores no relacionados con el ictus</i>				
Edad	+	+	+	+
Sexo <input type="checkbox"/>	+	+/-	+/-	+/-
Raza	+	+	+	
ApoE			+	+
Herencia	+	+	+	
<i>Factores vasculares</i>				
Tabaco	+	+	+	+/-
Alcohol	+	+	+	+/-
Hipertensión	+	+	+	+
F. Auricular	+	+	+	+
Valvulopatía	+	+	+	+
C. Isquémica	+	+	+	+
Insuf. Cardíaca	+	+	+	+
AIT previo	+	+	+	
Est. carotídea	+	+		
Hematocrito <input type="checkbox"/>	+	+		
Colesterol	+	+	+	
Diabetes	+	+	+	
Homocisteína	+	+		+
Fibrinógeno <input type="checkbox"/>	+	+		+
Leucoaraiosis		+	+	
<i>Otros factores</i>				
Nivel educativo	+	+	+	+
Personalidad	+	+		
Status socioecon	+			
Clima	+			
Obesidad	+	-		
Anticonceptivos	+			
Sedentarismo	+			

(+) se ha demostrado su asociación en uno o varios trabajos

(-) se ha demostrado asociación negativa o efecto protector en uno o varios trabajos.

Los **factores no relacionados con el ictus** son similares a los encontrados en la Enfermedad de Alzheimer: edad,^{20,21,157,158,160,164,166} bajo grado de escolarización,^{21,158,164} historia familiar de demencia,¹⁵⁸ presencia de atrofia cerebral^{20,30,48,162,165,168} y de atrofia del lóbulo temporomesial¹³³ y genotipo de la ApoE.¹³⁸

El sexo se ha asociado con la Demencia Postictus en escasos estudios, con resultados contradictorios de aumento de incidencia en hombres¹⁶⁰ o mujeres.¹⁶⁶ En cuanto a los grupos raciales Tatemichi²¹ encontró un mayor riesgo de demencia tras ictus en pacientes no blancos.

La posible asociación entre Demencia Postictus y otros conocidos factores de riesgo vascular no ha sido estudiada. Esto sucede con la homocisteína, cuya asociación con el ictus y la enfermedad tromboembólica no se discute en la actualidad^{85,179,180} y cuya potencial relación con la Demencia Vascular o la Demencia Postictus no ha sido comunicada.

TABLA 9. FACTORES DE RIESGO DE DEMENCIA TRAS ICTUS. Resultados de los diferentes estudios.

	Relación con la demencia	No relación
Edad	T, L, K, P, G, I	C, Lo
Sexo	K (□) I	G,P,T, Lo
Raza	T	G
Educación	G, T, P	C, Lo,
Hª familiar de demencia	G	
Lesiones izquierdas	T,C,P	K
Lesiones bilaterales	S,L	
Volumen de lesión	C, VK	
Lesión Frontal	C	
Arteria Cerebral media	C	
Tálamo dominante	L	
Lóbulo temporal	S	
Ictus previo	T, G, Lo, K	I
Ictus silentes	D, M	
Leucoaraiosis	T,G*	Lo,C
Hipertensión	L, K	G, Lo
Infarto miocardio	T, G	G, K, Lo, I
Fibrilación auricular	C, M, I, O	G, K, P
Prolapso válvula mitral	K	
Diabetes Mellitus	T, C	G, K, L, Lo, I
Colesterol	P	G, Lo
Estenosis carotídea		K, Lo
Genotipo ApoE	SI	
Tabaco	G, P	G, K, Lo
Hipoperfusión	M, H	
Atrofia cerebral	Lo, T, S, H	L
Atrofia hipocampo	H	

C: Corsari¹⁵⁷; G: Gorelick^{116,158}; H: Hénon¹⁶⁵; I: Inzitari¹⁶⁶; K: Kokmen¹⁶⁰; L: Ladurner¹⁶²; Lo: Loeb¹⁸; M: Moroney¹⁶³; O: Ott^{90,93,98}; P: Pohjasvaara¹⁶⁴; T: Tatemichi^{20,21,170,173}; S: Schmidt¹⁶⁵; SI Slioter¹⁴⁰; VK: Van Kooten¹⁷³

En resumen los resultados de todos estos estudios muestran una gran disparidad, lo que hace pensar que una gran variedad de factores (incluyendo factores relacionados con el ictus, características del paciente, patología previa etc.) pueden estar contribuyendo en el riesgo de desarrollar demencia tras un ictus.⁴⁷

4.4.- Deterioro Mental Previo y aparición de Demencia tras el Ictus.

La demencia diagnosticada tras un ictus se suele considerar de origen vascular. Sin embargo la asociación entre el ictus y la enfermedad degenerativa es posiblemente mayor de lo que se sospechaba inicialmente, y la demencia que se diagnostica tras el ictus puede ser consecuencia de que la enfermedad vascular acorta el periodo preclínico o acentúa los efectos de una enfermedad degenerativa previa.¹⁹ Por ejemplo en el estudio de Helsinki (*The Helsinki Stroke Aging Memory Study Cohort*)^{79,181} el 40% de los pacientes diagnosticados de demencia presentaban deterioro cognitivo antes del ictus, medido por la habilidad para trabajar y realizar las actividades de la vida diaria, lo que corresponde al 12.2% de los pacientes con ictus incluidos en el estudio. Se encontró deterioro cognitivo previo al ictus en el 9.1% de los pacientes entre 55 y 70 años y en el 15.7% de los pacientes entre 71 y 85 años.¹⁸¹ En la serie de Tatemichi et al (*The Stroke Data Bank Cohort*),^{20,21} 29 de los 66 pacientes diagnosticados de demencia fueron diagnosticados de Enfermedad de Alzheimer con ictus por el deterioro funcional y los déficits de memoria que precedían al ictus, basándose en la información obtenida de la historia clínica y la escala funcional. Esto sugiere que al menos el 9.6% de los pacientes con ictus tenían demencia antes del evento. Además en el grupo control compuesto por sujetos mayores de 60 años y sin historia de ictus solo el 3.2% tenían demencia en el momento del examen, lo que sugiere que la prevalencia de deterioro cognitivo es mayor en el grupo de personas con riesgo de tener un ictus, incluso antes de tenerlo. En un estudio epidemiológico realizado en Italia se comprobó que los pacientes con deterioro cognitivo tenían un riesgo de presentar un ictus en su seguimiento mayor que los que no tenían deterioro.¹⁷²

Hénon y cols¹⁶⁸ han estudiado la frecuencia de **Demencia Previa** en los pacientes que presentan un ictus y estiman una prevalencia del 16%, señalando que en el 95% de los casos se trata de una demencia no diagnosticada. Los factores que se asocian de forma independiente a la Demencia Previa son aquellos que generalmente se asocian con demencia degenerativa (es decir, atrofia cerebral, historia familiar de demencia, sexo femenino) más que los asociados a Demencia Vascular, lo que apoya la hipótesis de que la mayoría de los pacientes con Demencia Previa tienen una demencia degenerativa cuya historia natural se ve alterada al sobrevenir un evento vascular.

TABLA 10. ESTUDIOS DE DEMENCIA POSTICTUS QUE EXAMINAN LA PRESENCIA DE DEMENCIA PREVIA .

Referencia	Población estudiada	Prevalencia Demencia Previa	Método estudio
Tatemichi ²⁰ <i>et al</i> 1990	Pacientes ingresados con ictus isquémico ≥60 años	58/726 (8%)	no consta
Tatemichi ¹⁷⁰ <i>et al</i> 1994	Pacientes ingresados con ictus isquémico ≥60 años	24/251 (9.6%)	Historia clínica, neurológica y escala funcional
Andersen ¹⁸² <i>et al</i> 1996	Pacientes ingresados con primer ictus isquémico 60-80 años	12/220 (5.5%)	no consta
Kokmen ¹⁶⁰ <i>et al</i> 1996	Pacientes con primer ictus isquémico, estudio poblacional	96/1138 (8.4%)	no consta
Pohjasvaara ¹⁶⁴ <i>et al</i> 1997	Pacientes ingresados con ictus isquémico 55-85 años	55/451 (12.2%)	Historia clínica y test funcionales
Hénon ¹⁶⁵ <i>et al</i> 1997	Pacientes ingresados con ictus isquémico o hemorrágico ≥40 años	33/202 (16.3%)	I.Q.C.O.D.E.
Inzitari ¹⁶⁶ <i>et al</i> 1998	Pacientes ingresados con ictus isquémico o hemorrágico	39/339 (11.5%)	Entrevista estructurada

La prevalencia de Demencia Previa al ictus, sea de origen degenerativo o vascular, es alta, oscilando entre 5.5 y 16.3% según los estudios.^{20,79,160,166,168,170,182} La alta prevalencia de demencia antes del ictus conduce en parte a aumentar la prevalencia de demencia diagnosticada tras un ictus. Como hemos comentado, en muchos de los pacientes que tienen una Demencia Previa al ictus ésta tiene rasgos clínicos o hallazgos neurorradiológicos que sugieren un origen neurodegenerativo. Esto suscita la hipótesis de que muchos de los síndromes de demencia que aparecen tras un ictus pudieran ser causados por el efecto acumulativo de diferentes lesiones, que de forma individual quizá no serían suficientes para producir demencia. El reconocimiento de la patología degenerativa en los pacientes con Demencia Postictus tiene gran importancia porque puede influir tanto en el pronóstico, como en el impacto de los nuevos tratamientos que en un futuro pueden aparecer para la Enfermedad de Alzheimer.

II. OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE TRABAJO.

El presente estudio se desarrolló de forma prospectiva con los siguientes objetivos e hipótesis:

OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Determinar en una serie de pacientes consecutivos hospitalizados la prevalencia de demencia y los tipos de ésta a los tres meses de un ictus.
2. Examinar un gran número de variables (clínicas, analíticas, neurorradiológicas, neuropsicológicas, genéticas) con el fin de identificar factores de riesgo para el desarrollo de demencia en pacientes con ictus.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Estudiar algunas características de las lesiones vasculares cerebrales y determinar la eventual relación entre número, tipo (isquémico o hemorrágico), extensión (volumen), localización (topografía general, territorio vascular, áreas estratégicas) y sustrato (sustancia blanca, corticosubcortical, estado lacunar) de estas lesiones y la aparición demencia.
2. Estudiar la importancia de los indicadores de enfermedad degenerativa preexistente (antecedentes de deterioro mental insidioso, atrofia temporomesial, ApoE4) en el desarrollo de demencia en los pacientes con ictus.

HIPÓTESIS DE TRABAJO.

La prevalencia de demencia a los 3 meses es alta y los factores de riesgo que se asocian a su aparición no son exactamente los mismos que los que se relacionan con el ictus.

Los pacientes con indicadores de enfermedad degenerativa preexistente tienen mayor riesgo de desarrollar demencia tras el ictus.

El deterioro cognitivo previo al ictus es un factor predictor de demencia tras ictus.

III. MATERIAL Y MÉTODOS.

1. SELECCIÓN DE SUJETOS:

Los sujetos estudiados fueron todos los incluidos en el Registro de Ictus del Hospital Severo Ochoa que sobrevivieron 3 meses y accedieron a participar. Este hospital dispone de 425 camas y atiende a una población de 400.000 personas distribuidas en dos grandes poblaciones del sur de Madrid: Leganés y Fuenlabrada.

1.1. Registro de Ictus del Hospital Severo Ochoa.

Periodo de reclutamiento. Durante el periodo de 1 de Mayo de 1994 al 30 de Septiembre de 1995 se registraron todos los pacientes ingresados en el Hospital Severo Ochoa de Leganés con el diagnóstico de **ictus establecido**. Previamente se había realizado un estudio piloto durante Abril de 1994.

Criterios de inclusión. Se incluyeron todos los pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, que fueron ingresados con el diagnóstico de ictus establecido. Para ello se revisaron a diario durante los 16 meses de reclutamiento todos los ingresos hechos en las salas de Medicina Interna y Neurología. Asimismo se revisaron los registros del Área de Urgencias, y los pacientes dados de alta a su domicilio con el diagnóstico de accidente cerebrovascular (14 casos) fueron contactados telefónicamente e incluidos también en el Registro si accedían a participar (11 pacientes).

Definición de ictus. Se empleó la definición de *enfermedad cerebrovascular* del "Ad Hoc Committee on Cerebrovascular Diseases"¹⁸³: "toda condición en la que un área de tejido cerebral se afecta de forma transitoria o permanente por isquemia o sangrado y/o en la cual uno o más vasos sanguíneos cerebrales presentan un proceso patológico; clínicamente se manifiesta por un déficit neurológico brusco y focal, no atribuible a patología comicial o a otras causas". *Ictus* es un término clínico genérico dado a cualquier cuadro cerebrovascular producido por infarto, hemorragia o hemorragia subaracnoidea (HSA); los hematomas epidurales y subdurales no se incluyen en este término.

Criterios de exclusión. Se excluyeron las isquemias cerebrales transitorias (episodio breve de pérdida de una o varias funciones cerebrales, presumiblemente por isquemia focal, de una duración menor de 24 horas), las hemorragias subaracnoideas, y los procesos cerebrovasculares secundarios a una lesión extravascular (tumores, abscesos, traumatismos, etc.).

Categorías diagnósticas. En cada paciente el ictus fue clasificado en función de los hallazgos en la neuroimagen como:

- * **infarto lacunar:** isquemia en el territorio de las arterias penetrantes con lesión de menos de 1.5 cm de diámetro máximo.
- * **infarto cerebral isquémico territorial o no lacunar:** lesión isquémica mayor de 1.5 cm de diámetro.
- * **infarto hemorrágico:** lesión isquémica con componente hemorrágico parcial en la neuroimagen inicial o evolutiva.
- * **infarto cerebral sin especificar:** clínica de ictus y neuroimagen normal.
- * **hemorragia parenquimatosa:** clínica de ictus con lesión hemorrágica en la neuroimagen
- * **ictus indeterminado:** clínica de ictus en ausencia de neuroimagen.

Seguimiento evolutivo. Todos los pacientes que sobrevivieron fueron citados para seguimiento evolutivo mediante examen clínico y neuropsicológico a los 3, 6, 12 y 24 meses. Los casos con déficit muy severo y/o que rechazaron acudir al hospital fueron reevaluados contactando telefónicamente con un familiar.

1.2. Pacientes incluidos en el “Estudio de Factores de Riesgo de Demencia tras ictus”.

Criterios de inclusión

Fueron incluidos todos los pacientes que sobrevivieron a los 3 meses del ictus y cuya evaluación (en consulta o telefónicamente) permitió determinar la presencia o ausencia de demencia. En este estudio sólo se utilizaron los datos recogidos en la evaluación a los tres meses.

Criterios de exclusión :

- (1) Enfermedad terminal o patología previa que afectara a las funciones cognitivas más que el propio ictus (traumatismo craneoencefálico, cirugía, psicosis, retraso mental) (*1 paciente por retraso mental*)
- (2) Trastornos de conciencia persistentes (*2 pacientes por coma*).
- (3) Incapacidad de responder a los test por afasia grave (*3 pacientes por afasia severa*)
- (4) Rechazo a participar en el estudio (*2 pacientes*).

Durante el periodo de reclutamiento ingresaron en los Servicios de Medicina Interna y Neurología 6259 pacientes, 437 (7%) de los cuales lo hicieron con el diagnóstico provisional de ictus. De estos pacientes en 50 el diagnóstico final fue Accidente Isquémico Transitorio y en 52 otros procesos neurológicos/médicos diferentes a ictus, por lo que no fueron incluidos en el Registro. De los 335 pacientes ingresados con diagnóstico final de ictus, 316 (94%) fueron incluidos en el registro y 19 casos se perdieron por fallos en el reclutamiento. Once casos más fueron reclutados de entre los 14 pacientes dados de alta del servicio de Urgencias con el diagnóstico de ictus. Es decir que el 93.6% de los pacientes atendidos en el Hospital Severo Ochoa con el diagnóstico final de ictus durante el periodo de reclutamiento se incluyeron en el Registro (327/349).

De los 327 pacientes con ictus incluidos en el Registro de Ictus 63 (19%) fallecieron antes de los tres meses, siete (2%) no acudieron al seguimiento (cinco por traslado de domicilio y dos por rechazo voluntario), y seis (2%) fueron excluidos (tres por afasia severa, dos por trastornos persistentes de conciencia y uno por retraso mental). De este modo el 76.6% (251/327) del total de los pacientes del Registro, y el 95% (251/264) de los supervivientes a los tres meses fueron incluidos en el “**Estudio de Factores de Riesgo de Demencia en Pacientes con Ictus**”. Doscientos trece pacientes fueron vistos en consulta y en 38 (15.1%) casos la evaluación se hizo telefónicamente.

Plan general de estudio:

En todos los casos incluidos inicialmente en el Registro se cumplimentó un protocolo clínico que recogía datos de antecedentes, historia clínica, examen general y neurológico, pruebas complementarias y diagnóstico. Los supervivientes fueron citados

3 meses después del ictus para reevaluación clínica y neuropsicológica. En esa visita se realizó una nueva analítica de control y se recogió una muestra de sangre para determinación de parámetros bioquímicos y hematológicos basales y estudio genético, previo consentimiento informado del paciente o familiar. Se eligió un periodo de tres meses tras el ictus porque este es el tiempo tras el cual se acepta que sus efectos agudos se han corregido,¹⁸⁴ y porque otros estudios similares han adoptado este tiempo de seguimiento como estándar.^{21, 157, 164, 166}

2. VARIABLES REGISTRADAS.

El protocolo utilizado en el “Estudio de Factores de Riesgo de Demencia” recogía 290 variables que pueden agruparse en los siguientes apartados:

Datos Demográficos:

- **Sexo.**
- **Edad.**
- **Nivel educativo:** Categorizado en los siguientes grupos: analfabeto, lee y escribe, estudios primarios, estudios secundarios, universitario.

(1) Antecedentes y Factores de Riesgo.

- **Obesidad:** Valorada de forma global y dicotómica por el médico o el personal de enfermería en el momento del ingreso.
- Antecedente de **traumatismo craneoencefálico** severo, acompañado de pérdida de conocimiento.
- **Enfermedades generales previas:** presencia o ausencia de cardiopatía, nefropatía, enfermedad gastrointestinal, enfermedad pulmonar, otras, recogidas de la historia clínica y/o de la entrevista realizada al paciente o informador.
- **Número de enfermedades previas.**

- **Fármacos** consumidos por el paciente, según datos de historia clínica y/o de la entrevista realizada al paciente o informador.
- Antecedente de **patología psiquiátrica**: cuadros de depresión, trastornos de personalidad, ansiedad o agitación, que hubieran sido diagnosticados formalmente por un médico y/o para los que se hubiera prescrito tratamiento psicotropo.
- Antecedentes de **enfermedad cerebrovascular previa**: defectos neurológicos focales agudos bien definidos, o que hubieran sido diagnosticados formalmente por un médico tras una evaluación clínica. Se recoge la presencia o ausencia de déficits transitorios o déficits establecidos y el número de cada uno de ellos.
- **Diabetes**: presencia o ausencia, grado de control y tipo de tratamiento (sin tratamiento, dieta, antidiabéticos orales, insulina). Se consideraron diabéticos los pacientes que referían historia clínica de diabetes mellitus y/o los que cumplían los criterios actuales de diabetes¹⁸⁵: dos determinaciones basales de glucemia por encima de 126 mg/dl.
- **Hipertensión arterial (HTA)**: Diagnóstico previo según datos de la historia clínica y/o de la entrevista realizada al paciente o informador, o ingesta de fármacos hipotensores o evidencia de hipertensión durante el ingreso.
- **Tabaquismo**: presencia o ausencia del antecedente de hábito tabáquico en cualquier momento de la vida del paciente; número de cigarrillos/día, y años de hábito según datos de la historia clínica y/o de la entrevista realizada al paciente o informador.
- **Alcohol**: presencia o ausencia del antecedente de consumo de alcohol en cualquier momento de la vida del paciente; gramos alcohol/día y número de años de hábito según datos de la historia clínica y/o de la entrevista realizada al paciente o informador.
- **Insuficiencia cardiaca**: número de episodios de insuficiencia cardiaca derecha o izquierda que hubieran precisado ingreso, registrados en la historia.

- **Infarto de miocardio** previo: número de episodios de infarto o angor registrados en la historia. Asimismo se recogió como antecedente de infarto de miocardio la presencia de datos electrocardiográficos inequívocos de isquemia miocárdica.
- **Fibrilación auricular** crónica o paroxística según datos de la historia clínica y/o de la entrevista realizada al paciente o informador o del ECG realizado durante el ingreso.
- Otras **arritmias**, diagnosticadas y recogidas en la historia clínica o en el ECG.
- **Arteriopatía periférica**: manifestada por clínica de claudicación intermitente y/o alteración de pulsos pedios.
- **Anestesia general**: número de intervenciones quirúrgicas con anestesia general recogidas en la historia clínica del paciente.

(2) Evaluación al ingreso:

En los primeros momentos de la llegada del paciente al Servicio de Urgencias del Hospital, se registraron los siguientes datos:

- **Tensión arterial**. sistólica y diastólica.
- **Temperatura** axilar.
- **Electrocardiograma**: ritmo (sinusal, fibrilación auricular, flutter auricular, taquicardia supraventricular, extrasistolia ventricular o auricular o ritmo de marcapaso), datos de sobrecarga ventricular o auricular, isquemia o bloqueo de rama izquierda o derecha del haz de His.
- **Radiografía de tórax**: Presencia o ausencia de cardiomegalia, datos de hipertensión pulmonar, ateroma aórtico y/o elongación aórtica.
- **Analítica básica** : Las determinaciones realizadas fueron: Hematocrito, volumen corpuscular medio (VCM), leucocitos, plaquetas, volumen plaquetario medio (VPM), glucosa, creatinina, sodio, potasio, Índice Quick.

- **Short Portable Mental Status Questionnaire**¹⁸⁶ Es una escala breve de evaluación del rendimiento cognitivo que ha demostrado una gran utilidad como instrumento de cribaje y detección de deterioro mental. Incluye 10 ítems de orientación, conocimientos generales y cálculo.
- **Escala neurológica canadiense:** evalúa de forma simple y global el grado de afectación neurológica por el ictus de 1.5 (afectación severa) a 10 (sin afectación motora o mental). Valora el estado mental con tres ítems (nivel de conciencia, orientación y lenguaje) y la afectación motora con cuatro ítems si no existe déficit de comprensión y con tres en caso contrario.¹⁸⁷

(4) Situación funcional previa al ictus:

Durante el ingreso hospitalario se aplicaron varios cuestionarios para evaluar el estado cognitivo y funcional del paciente antes de sufrir el ictus. También se revisaron los datos clínicos previos y se entrevistó a los informadores para determinar si antes del ictus su funcionamiento mental cumplía criterios de demencia.

- **Test del Informador**¹⁸⁸(SS-IQCODE), es la versión española del cuestionario de Jorm IQCODE¹⁸⁹ que recoge la opinión de un informador próximo al paciente sobre los cambios observados en el funcionamiento cognitivo de éste en los últimos años. Es un instrumento válido y simple para el diagnóstico de demencia en medios tanto poblacionales como clínicos.^{188,190} Mediante este cuestionario se recogió la opinión de un familiar del pacientes respecto a los posibles cambios habidos en los años previos al ictus. La puntuación de 51 indica ausencia de deterioro mental y 66 es el punto de corte para demencia en muestras clínicas.¹⁹⁰
- **Índice de Barthel** previo al ictus:^{191,192} valora la situación funcional del paciente en diez actividades de la vida diaria con una puntuación de 0 a 100 en intervalos de 5 puntos (100: independencia total y no limitaciones para el desplazamiento; 95 a 60: dependencia relativa; 55 a 30: dependencia moderada; 25 a 5: dependencia severa; 0: dependencia total y encamamiento)

- **Demencia previa:** diagnosticada por un neurólogo en función de los datos obtenidos en la entrevista a los familiares o cuidadores, la situación funcional previa, la historia clínica, y en particular, los resultados del SS-IQCODE. El diagnóstico se realizó según los criterios del DSM-III-R. No se realizó examen neuropsicológico en la fase aguda por las limitaciones e interferencia derivadas de las lesiones cerebrovasculares recientes, pero todos los pacientes diagnosticados como dementes tenían datos evidentes de deterioro mental previo al ictus.

(5) Examen durante el ingreso y en el momento del alta hospitalaria:

- **Analítica durante el ingreso:** La muestra de sangre fue recogida en situación basal –ayunas– a las 24 o 48 horas del ingreso, estando el paciente hospitalizado. Las determinaciones fueron: Hematocrito, leucocitos, plaquetas, volumen plaquetario medio (VPM), glucosa, creatinina, ácido úrico, proteínas totales, albúmina, GOT, GPT, TSH, Índice Quick, colesterol total, triglicéridos, proteinuria, serología luética y vitamina B₁₂.
- **Supervivencia o fallecimiento.**
- **Escala neurológica canadiense** en el momento del alta.
- **Short Portable Mental Status Questionnaire** realizado en la primera semana del ingreso o cuando la situación del paciente lo permitiera.
- **Índice de Barthel** en el momento del alta.

(6) TAC CRANEAL:

El estudio neurorradiológico fue realizado en la mayoría de los casos entre el 1^{er} y 12^o día tras el ictus. Los estudios de Tomografía computarizada (TC) se realizaron según un protocolo que incluía:

- Cortes axiales de 5mm de espesor en región basal.
- Cortes axiales de 10 mm por encima de los ganglios de la base.
- Cortes semicoronales (orientación –20° de la línea órbitomeatal) de 5 mm incluyendo el lóbulo temporal.

Se administró contraste en algunos casos en función de los hallazgos del estudio en vacío, aunque estas imágenes no se han valorado en este estudio. Las imágenes se reconstruyen con una matriz de 320 x 320 píxeles y se archivan de manera permanente en una unidad de memoria de disco óptico. Estas imágenes han sido interpretadas por un radiólogo desconocedor del cuadro clínico y del diagnóstico de los pacientes siguiendo un protocolo estándar de evaluación.

De los 251 pacientes reevaluados a los 3 meses 156 tenían una TC realizada según este protocolo y 95 una TC según una técnica de rutina. Para el presente trabajo solo se han tenido en cuenta los datos de los 156 casos cuyo estudio neurorradiológico se realizó según el protocolo expuesto, más sistemático y riguroso.

Se recogieron los siguientes datos de neuroimagen:

- Grado de **atrofia** cerebral: valorada de forma semicuantitativa como: ausente, presente, moderada, severa.¹⁹³
- Grado de **leucoaraiosis**: valorada de forma semicuantitativa con las siguientes categorías¹⁹⁴: ausente, anterior o posterior, anterior y posterior, periventricular, periventricular y semioval.
- **Número** de lesiones vasculares cerebrales.
- **Tipo** de lesiones vasculares: isquémicas o hemorrágicas.
- **Localización** izquierda o derecha de cada lesión en cada uno de los territorios vasculares: arteria cerebral anterior, cerebral media, cerebral posterior, vertebrobasilar.
- **Volumen total** de las lesiones vasculares y medido en cm³.
- **Volúmenes parciales de lesión** en el lado izquierdo y derecho de cada una de las siguientes áreas topográficas: lóbulo frontal, parietal, occipital, temporal, basal, tálamo. Estos volúmenes fueron medidos con un calibre electrónico contorneando el área de lesión en cortes de 1 o 0.5 cm.
- Presencia de lesiones vasculares en las siguientes **zonas críticas** (derecha o izquierda): interpeduncular, tálamo, lenticular, cabeza del caudado, hipocampo, girus angularis, cíngulo anterior.

- **Tamaño de estructuras cerebrales:** tercer ventrículo (en el primer corte en el que se ven los ventrículos laterales, las astas frontales y el tercer ventrículo se midió la distancia de pared a pared en la parte más ancha del tercer ventrículo), cuerpo calloso (en ese mismo corte se midió el grosor de la rodilla del cuerpo calloso) y ventrículos laterales (en el primer corte en el que se veían los ventrículos laterales, sin ver el tercer ventrículo, se midió la distancia de pared a pared en la parte más anterior de los ventrículos) medidos en mm.
- **Atrofia temporomesial** derecha o izquierda, valorada de forma semicuantitativa como: ausente, leve, moderada, intensa.¹³⁰
- **Área cerebral** total medida en el primer corte de la TC en el que eran visibles los ventrículos laterales y el tercer ventrículo. Se calculó el área de forma automática sumando todos los píxeles entre 20 y 70 unidades Hornsfield (menos de 20 LCR, más de 70 estructuras calcificadas).

(7) Evaluación a los 3 meses:

Los pacientes que habían sobrevivido a los tres meses del ictus fueron citados en consulta para revisión. Doscientos trece pacientes fueron vistos en consulta y en 38 casos se realizó una evaluación telefónica.

- **Valoración clínica**, toma de la **tensión arterial** y **exploración neurológica**.
- **Datos analíticos:** En la fase crónica de la enfermedad (transcurridos tres meses desde el episodio cerebrovascular, debido a que las concentraciones plasmáticas de Homocisteína y otros factores pueden sufrir variaciones¹⁹⁵ entre la fase aguda y la fase crónica del ictus cerebral). La muestra fue recogida en la sala de extracciones del Hospital, estando el paciente en ayunas. Para la determinación de homocisteína se recogió sangre total que fue centrifugada durante 10 minutos. Las muestras de plasma fueron congeladas y almacenadas a -70°C hasta su análisis. También se determinaron hematocrito, leucocitos, plaquetas, volumen plaquetario medio (VPM), glucosa, colesterol total, HDL colesterol, triglicéridos, ferritina, vitamina A, vitamina E, Hemoglobina glicada. Asimismo se recogieron muestras para estudio genotípico.
- **Test del Informador.**

- **Índice de Barthel.**
- **Evaluación neuropsicológica :**
 - * Mini Examen Cognoscitivo¹⁹⁶
 - * Orientación temporal y espacial
 - * Atención:
 - Atención tónica en una tarea de búsqueda visual: Test de la campana¹⁹⁷
 - Atención fásica: tiempos de reacción auditiva y visual.
 - * Lenguaje:
 - Fluidez verbal categorial y fonética.¹⁹⁸
 - Denominación: Subtest de la batería de Afasia de Goodglas y Kaplan.¹⁹⁹
 - Comprensión: test de las fichas.²⁰⁰
 - * Memoria
 - Visual: Test de reconocimiento de figuras.²⁰¹
 - Verbal: Test de recuerdo facilitado.²⁰²
 - Lógica: Recuerdo inmediato y diferido de un relato.²⁰³
 - * Habilidad visoconstructiva: Subtest de Cubos W.A.I.S.²⁰⁴
 - * Razonamiento abstracto: Subtest de Semejanzas W.A.I.S.²⁰⁴
 - * Nivel intelectual previo: Test de acentuación de palabras.²⁰⁵
 - * Depresión: Escala del Centro de Estudios Epidemiológicos.²⁰⁶
 - * Actividades de la vida diaria: Escala de Lawton y Brody.²⁰⁷

La evaluación neuropsicológica fue realizada en 199 (79.3%) de los 251 pacientes e incluyó una entrevista general y la batería de pruebas que se ha detallado. En 14 pacientes se realizó sólo la entrevista general, el test del informador y una evaluación del estado mental. Los datos de la evaluación neuropsicológica no han sido analizados para esta tesis, siendo usados sólo para confirmar o descartar el diagnóstico de demencia, tal y como se indica posteriormente.

Basándose en los datos clínicos y neurorradiológicos obtenidos en la fase aguda y en la revisión a los tres meses, en cada paciente se establecieron los siguientes diagnósticos.

- **Diagnóstico etiológico, vascular y topográfico del ictus.**
 - Tipo de ictus: *Isquémico* (lacunar, no lacunar) o *hemorrágico*, (hematoma, infarto hemorrágico).

- Mecanismo del ictus: *embólico* (en aquellos pacientes que tenían en el momento del ictus una valvulopatía embolígena o estaban en fibrilación auricular) o *probablemente trombótico* (el resto de los ictus isquémicos).
 - Tipo de lesión: lesiones *únicas* (lacunares o extensas) o *múltiples* (de pequeño vaso o de grueso vaso)
 - Localización: izquierda, derecha o vertebrobasilar.
- **Diagnóstico de demencia**: Cada paciente fue incluido en la revisión a los tres meses en una de las siguientes categorías diagnósticas: deterioro mental nulo o leve, demencia dudosa, demencia leve, demencia moderada y demencia severa según los criterios del DSM-IV⁷³ (ANEXO 2) y la puntuación en el CDR (ANEXO 3).²⁰⁸ Esta clasificación se hizo con los datos de la entrevista clínica, una escala cognitiva¹⁸⁶ y un cuestionario al cuidador.¹⁸⁸ Para asegurar la concordancia este diagnóstico fue hecho en todos los casos por el mismo evaluador (TdS¹), un neurólogo con larga experiencia en el estudio de este tipo de pacientes. Este evaluador realizó la entrevista clínica, el examen neurológico, el cuestionario al cuidador y la escala cognitiva y dispuso asimismo de los resultados de una evaluación neuropsicológica extensa realizada por una neuropsicóloga entrenada (SM-E²). En cinco pacientes con afasia, con defectos verbales o motores muy intensos fue imposible determinar si el deterioro funcional del paciente era atribuible a su defecto cognitivo y no se pudo establecer el diagnóstico de demencia. En los restantes pacientes con afasia, el examen mental se consideró suficiente como para establecer el diagnóstico positivo o negativo de demencia, para el que se valoró especialmente la existencia o no de defectos funcionales independientes de los trastornos del lenguaje.

Se utilizaron los criterios de NINDS-AIREN (ANEXO 1) para establecer el diagnóstico de Demencia Vasculare probable o posible. Según los datos clínicos y de neuroimagen se diferencian cinco tipos: demencia tras ictus de grueso vaso, demencia tras ictus de pequeño vaso, demencia vascular focal por lesión estratégica, demencia degenerativa + ACV y demencia por otras causas.

¹ Dr. Teodoro del Ser Quijano

² Susana Martínez Espinosa, neuropsicóloga

3. ANÁLISIS DE LOS DATOS.

3.1. GRUPOS ANALIZADOS.

Si tenemos en cuenta que la heterogeneidad en el mecanismo de los ictus y la existencia de demencia previa pueden condicionar los resultados finales, y dado que en la literatura los criterios de inclusión han sido muy variados, se han hecho varias aproximaciones, para poder comparar nuestros resultados con los publicados previamente en la literatura y tener diferentes perspectivas del problema. Por ello se compararon distintos subgrupos de pacientes con y sin demencia.

Modelos descriptivos.

Por un lado se analizó el **grupo total**, comparando los pacientes con diagnóstico de demencia a los tres meses (75) con los pacientes no dementes (176).

En una segunda aproximación se estudiaron los pacientes con **ictus isquémico** exclusivamente (n=209). Este análisis se realizó con intención de comparar nuestros resultados con los de otros trabajos realizados previamente en esta línea que habían excluido a los pacientes con ictus hemorrágico.^{20,157,164,170}

Modelos predictivos

En una tercera aproximación se excluyeron los pacientes con diagnóstico de Demencia Previa al ictus, con el fin de obtener información sobre la demencia que aparece relacionada directamente con el ictus. De esta forma se analizaron a los 3 meses 225 pacientes 50 de los cuales fueron diagnosticados de **Demencia Postictus**.

Por último se estudió a los pacientes **sin Demencia Previa y con ictus isquémico** examinados a los 3 meses del ictus (n=190). La elección del modelo se hizo también con intención de comparar nuestros resultados con otros de la literatura^{48,160} y para intentar establecer un modelo predictivo de demencia en pacientes con ictus isquémico.

3.2. Análisis bivariado: medidas de asociación.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas y clínicas, de los resultados en las escalas funcionales y los datos analíticos y de neuroimagen. Se compararon los pacientes con y sin demencia, en cada una de las aproximaciones descritas en el epígrafe anterior, utilizando el test de chi-cuadrado para variables categóricas con corrección de Yates y el test exacto de Fisher's para las variables dicotómicas cuando el valor esperado de una celda era menor de 5. En todos los casos se confirmó con el test de la razón de verosimilitudes. Las variables cuantitativas se estudiaron mediante el test de la t o el test de Mann-Whitney dependiendo de su ajuste a una distribución normal, según la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

En los modelos de Regresión Logística se ha utilizado como medida de asociación la prueba de chi-cuadrado para las modificaciones en el estadístico de la razón de verosimilitudes (-2 log Likelihood).

Salvo cuando se especifique lo contrario en todas las hipótesis se ha utilizado un contraste bilateral con un nivel de significación de 0.05.

3.3. Análisis bivariado: Medidas de Efecto.

Se analizó la variación del riesgo de padecer demencia mediante el cálculo del ODDS-RATIO utilizando los exponenciales de los coeficientes de regresión logística para estimar razones de las ventajas de cada variable independiente del modelo. La estimación utilizada del Odds-Ratio es la que proporciona el SPSS por el método de maximizar la verosimilitud.

Asimismo se estudió el posible efecto confusor de variables como la edad o el sexo. En nuestro análisis hemos considerado *confusores* a aquellas variables que: (1) se asocian con la demencia, (2) se asocian con la variable de exposición que estamos estudiando, (3) no forman parte de la cadena causal considerada, (4) y al ser incluidas en el análisis modifican el efecto sobre la demencia de la variable de estudio. La confusión se calculó con el programa estadístico EPI INFO comparando el Odds-Ratio crudo con el Odds-Ratio ponderado de Mantel-Haenszel.

3.4. Análisis Multivariante.

Las variables que en el análisis bivariante tuvieron una significación <0.10 una vez ajustadas por la edad, y si tenían relevancia clínica, se introdujeron en un modelo multivariante de REGRESIÓN LOGÍSTICA para identificar factores que se relacionaran de forma independiente con la demencia.

3.4.1. ESPECIFICACIÓN DE MODELOS en el Análisis Multivariado.

En un primer modelo (**MODELO I**) se incluyeron los 251 casos, 75 dementes y 176 no dementes. La variable dependiente utilizada fue la demencia y se incluyeron como variables independientes: edad, fibrilación auricular, antecedente de nefropatía, crisis comicial, enfermedad psiquiátrica, presencia de ateromatosis en la placa de tórax, incontinencia previa (variables clínicas); Barthel previo y al alta, test del informador previo, escala canadiense al ingreso y al alta (test psicológicos); niveles basales de glucosa, hematócrito y albúmina (parámetros analíticos). Inicialmente no se incluyeron las variables neurorradiológicas dado que se perdía un número considerable de pacientes.

La estimación del modelo se hizo según el método de estimación de máxima verosimilitud hacia atrás por pasos. En este método el contraste para la eliminación se basa en la probabilidad del estadístico de la razón de verosimilitud. Una vez elegido el modelo se realizaron análisis de sensibilidad para obtener la máxima sensibilidad con niveles de especificidad alto. Para ello se modificaron los valores de corte (se determina el valor de corte para la clasificación de casos. Los casos con valores pronosticados que han sobrepasado el punto de corte para la clasificación se clasifican como positivos, mientras que aquéllos con valores pronosticados menores que el punto de corte se clasifican como negativos).

En el segundo modelo (**MODELO II**) se incluyeron los 209 pacientes que habían tenido un ictus isquémico (148 dementes y 61 no dementes). El método utilizado fue el mismo, y en este caso las variables incluidas fueron edad, antecedentes de fibrilación auricular, enfermedad psiquiátrica, crisis o nefropatía, incontinencia en el ingreso, presencia de ateroma aórtico calcificado en la radiografía de tórax, puntuaciones en

escala canadiense al ingreso y alta, Barthel al ingreso y al alta, test del informador, niveles de glucemia basales, hematocrito y albúmina.

En un tercer modelo (**MODELO III**) se excluyeron los pacientes con demencia previa al ictus, por lo que se evaluaron 226 casos (176 no dementes y 50 dementes). El método utilizado fue igual al descrito anteriormente y las variables incluidas fueron edad, antecedentes de fibrilación auricular, crisis o nefropatía, incontinencia previa, puntuaciones en escala canadiense al ingreso y al alta, Barthel al ingreso y al alta, test del informador, niveles de glucemia basales, hematocrito y albúmina.

La cuarta aproximación (**MODELO IV**) incluye a los 190 pacientes con ictus isquémico que no tenían demencia antes del ictus (148 no dementes y 42 dementes). Las variables incluidas en el modelo de regresión logística fueron edad, antecedentes de fibrilación auricular, crisis o nefropatía, incontinencia previa, presencia de ateroma aórtico calcificado en la radiografía de tórax, puntuaciones en escala canadiense al ingreso y al alta, Barthel al alta, test del informador, niveles de glucemia basales, hematocrito y de albúmina. El método utilizado fue el mismo que en los otros casos.

Asimismo se construyó un modelo de Regresión Logística (**MODELO V**) que incluía solo los datos de la TAC, con el fin de establecer la relación existente entre las variables neuroradiológicas y la aparición de demencia. En este modelo se incluyeron las siguientes variables: grado de leucoaraiosis, grado de atrofia del hipocampo derecho e izquierdo, volumen total de lesión, número total de lesiones, área cerebral, lesión en el núcleo caudado, lesión frontal derecha y occipital derecha. El método utilizado fue el mismo que en otros casos.

Esta aproximación se repitió en cada uno de los subgrupos estudiados: **Demencia Postictus (MODELO VI)**, **ictus isquémicos (MODELO VII)**, **Demencia Postictus en accidentes cerebrovasculares isquémicos (MODELO VIII)**.

En último lugar y con el fin de construir un **modelo predictor de demencia** se incluyeron en el análisis de regresión todas las variables clínicas, analíticas, neuroradiológicas y de las escalas funcionales con significación $<0,1$ en el análisis bivalente ajustadas por la edad (**MODELO IX**). Una vez elegido el modelo se realizó

un Análisis de Sensibilidad para decidir el punto de corte óptimo, entendiendo como tal el que maximice la sensibilidad del modelo como predictor de demencia.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el SPSS para Windows versión 7.5 2S (SPSS Inc)²⁰⁹ a excepción de la valoración de la confusión realizada con el programa EPI INFO versión 6.04.

IV. RESULTADOS.

1. DATOS GENERALES.

1.1. Pacientes incluidos y perdidos

Durante los 16 meses de reclutamiento, 327 pacientes fueron incluidos en el estudio: 256 (78.3%) ictus isquémicos, 46 (14.1%) hemorrágicos y 25 (7.6%) indeterminados. El mecanismo del ictus fue embólico en 63 (19%) y probablemente trombótico en 264 (81%).

De los 327 pacientes con ictus inicialmente incluidos en el Registro fueron examinados a los 3 meses 257 (78.6%), realizándose en 251 (76.8%) una evaluación del estado mental adecuada; tres no pudieron ser evaluados por afasia severa, dos por trastornos permanentes de la conciencia, y uno por retraso mental previo, por lo que fueron excluidos de este estudio. Setenta pacientes no fueron examinados a los 3 meses; 63 habían fallecido y 7 (2%) se perdieron por falta de colaboración o traslado a otro domicilio. Los 13 pacientes supervivientes y **no examinados** no eran diferentes de los 251 examinados en edad, sexo, escolarización o situación previa al ictus, aunque su estado funcional era peor en el momento del alta (Barthel 40 versus 69 $p=0.009$). (TABLA 1).

Los pacientes **fallecidos** comparados con los examinados a los 3 meses, eran mayores (78 años frente a 69; $p=0.001$), tenían un estado previo al ictus tanto funcional (test de Barthel: 73.9 versus 95.3; $p<0.001$) como cognitivo (Test del Informador: 62 versus 55; $p=0.002$) peor y habían sufrido un ictus más grave (Escala canadiense al ingreso: 4 versus 7; $p<0.001$). Treinta y nueve fallecieron durante el ingreso y en los 24 que sobrevivieron al periodo de hospitalización el Barthel al alta era más bajo (14 versus 67; $p<0.001$) (TABLA 1).

De los 251 pacientes incluidos en el estudio 118 eran mujeres (47%) y 133 varones (53%); su edad media era de 69 años (20-96 años). Doscientos pacientes eran analfabetos o solo sabían leer y escribir (80%), 14% tenían estudios primarios, 5% secundarios y solo 3 pacientes (1%) habían ido a la universidad.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EXAMINADOS Y NO EXAMINADOS A LOS 3 MESES .

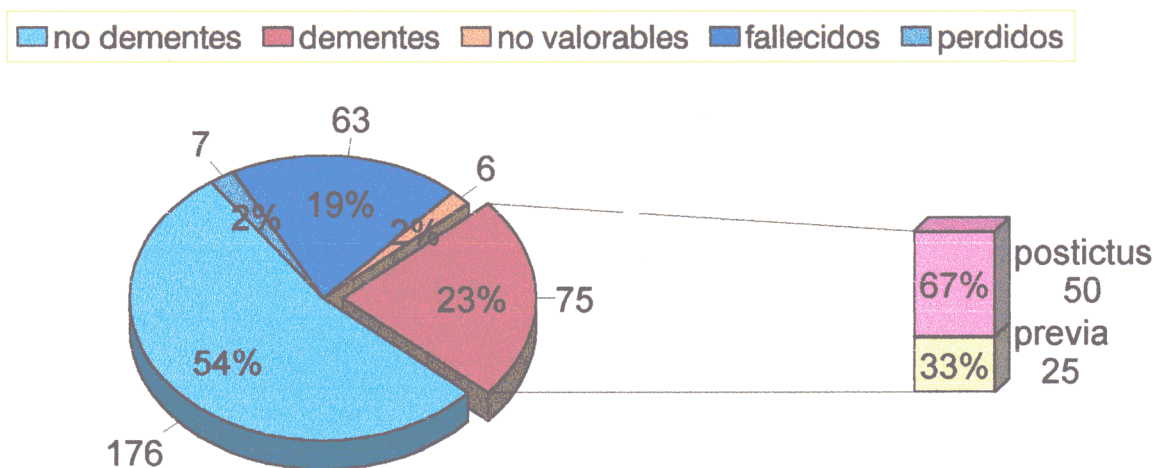
Características	NO INCLUIDOS		INCLUIDOS	p*
	No evaluados (N= 13)	Fallecidos (n=63)	Examinados (N= 251)	
Edad media	70.3	78.6	69	<0.0001
Sexo (% mujeres)	8 (61.5%)	36 (57%)	118 (47%)	0.09
Educación (%analfabetos)	4 (36%)	18 (23%)	68 (27%)	0.7654
Test informador previo	56.8 ± 11	62.5 ± 13	55.7 ± 8.4	0.002
E. canadiense ingreso	6 ± 3.1	4 ± 2	7 ± 2.3	<0.0001
Barthel previo	94.2 ± 12	74 ± 33	95.2 ± 13	<0.0001
Barthel al alta	41 ± 32	14 ± 22	69.3 ± 33.8	<0.0001

*t-test para la comparación de medias o chi-cuadrado para la comparación de proporciones. Comparación entre 76 no incluidos en el estudio (13 + 63) y 251 incluidos.

1.2. Pacientes con y sin demencia a los 3 meses del ictus.

Setenta y cinco pacientes fueron diagnosticados de demencia a los 3 meses (30% de los incluidos en el estudio, 23% del total del registro). De estos 75 pacientes con demencia 25 (33%) habían sido diagnosticados o tenían criterios claros de demencia antes de sufrir el ictus; los 50 restantes (67%) desarrollaron demencia tras el ictus. (FIGURA 1)

FIGURA 1. FRECUENCIA DE DEMENCIA



De los 75 pacientes **dementes** 53 (71%) fueron diagnosticados de Demencia Vascular probable y 22 (29%) de Demencia Vascular posible, según los criterios de NINDS-AIREN (FIGURA 2). El tipo de lesión vascular fue grueso vaso en 34 casos (49.3%), 26 de pequeño vaso (37.7%), 6 lesión estratégica (8%) y 3 otra causa (FIGURA 4). El grado de demencia fue leve en 22 casos (29%), moderado en 22 (29%) y severo en 31 (42%), según los criterios de CDR (FIGURA 3).

FIGURA 2. TIPO DE DEMENCIA

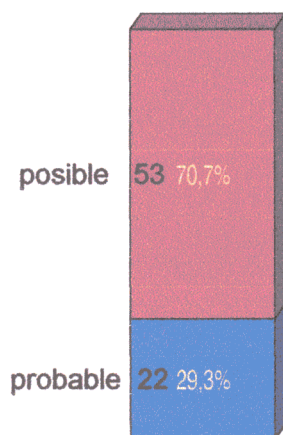


FIGURA 3. GRADO DE DEMENCIA

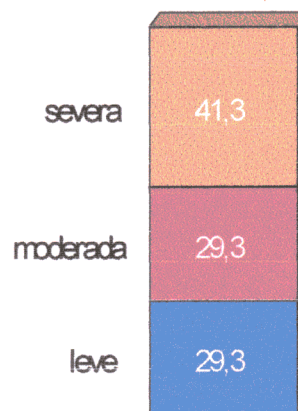


FIGURA 4. TIPO DE LESIÓN VASCULAR

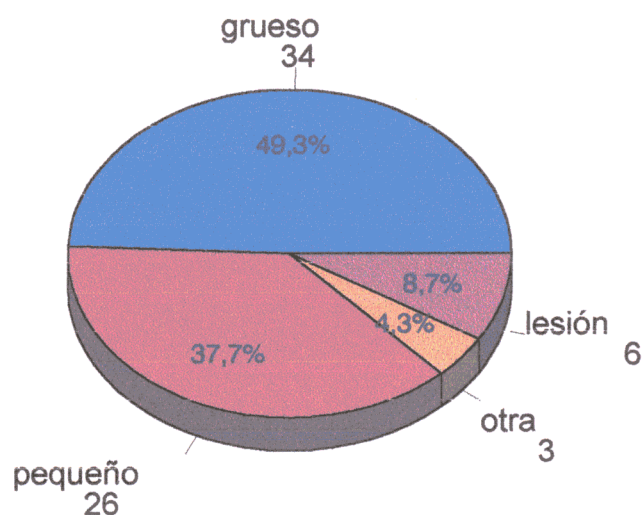
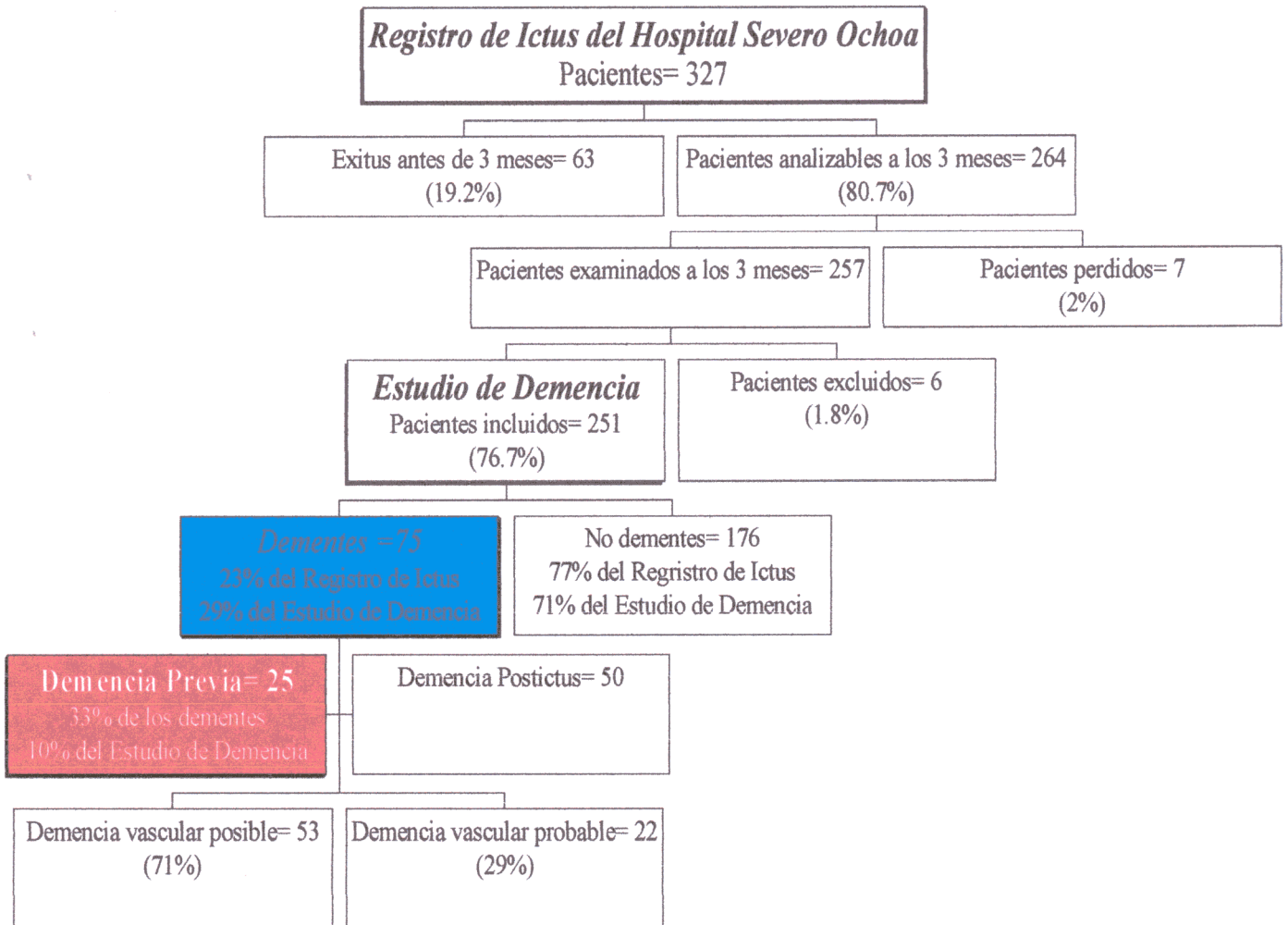


FIGURA 1. PACIENTES INCLUIDOS EN EL REGISTRO DE ICTUS DEL HOSPITAL SEVERO OCHOA Y EN EL ESTUDIO DE DEMENCIA TRAS ICTUS



1.3. Tipo de lesión.

La aparición de demencia no se asoció a una **localización** hemisférica (izquierda, derecha o vertebrobasilar), a un **tipo** de ictus (isquémico o hemorrágico) o a un **subgrupo** lesional (lacunar, no lacunar, infarto hemorrágico, hematoma o indeterminado) (TABLA 2). Los pacientes con **lesiones múltiples** (de pequeño o grueso vaso) tenían mayor riesgo de presentar demencia que aquellos con lesión única (infarto extenso o lacunar) (Odds Ratio 2.1 IC95% 1.2-4; p=0.005). Entre los pacientes con lesiones únicas las **lesiones extensas** se asociaron con mayor frecuencia a la demencia que los ictus lacunares (Odds Ratio 2.3 IC95% 1.7-7.6; p=0.01). Entre los pacientes sin demencia es más frecuente la localización vertebrobasilar, pero sin alcanzar significación estadística (20% versus 11%; Odds Ratio 2 IC95% 0.8-5.2; p=0.07).

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ICTUS Y DEMENCIA.

	Dementes (n= 75)	No dementes (n=176)	Odds Ratio (%95CI)	p¶
Localización			0.9 (0.5-1.6)*	0.307
Izquierdo	39 (52%)	80 (45%)		
Derecho	27 (36%)	60 (34%)		
Vertebrobasilar	8 (10.7%)	35 (20%)		
Indeterminado	1 (1.3%)	1 (1%)		
Tipo ictus			0.9 (0.3-2)**	0.419
ISQUEMICO				
Lacunar	28 (37.3%)	74 (42.3%)		
No lacunar	29 (38.5%)	58 (33%)		
Indeterminado	10 (13%)	23 (14%)		
HEMORRÁGICO				
Infarto hemorrágico	2 (3%)	3 (2%)		
Hematoma	6 (8%)	18 (10.3%)		
Tipo lesión			2.1 (1.1-4)***	0.005
UNICA			2.3 (1.7-7.6)	0.01
Extensa	20 (26.6%)	39 (21.2%)		
Lacunar	11 (14.6%)	61 (34.8%)		
MÚLTIPLE				
Grueso vaso	9 (12%)	9 (5%)		
Pequeño vaso	24 (32%)	40 (22.5%)		
Mecanismo ictus			2.3 (1.1-4.9)	0.02
Trombótico	59 (78.7%)	158 (89.7%)		
Embólico	16 (21.3%)	18 (10.3%)		

¶Chi-cuadrado, t-test

* Izquierdo versus derecho ** Isquémico versus hemorrágico *** Lesión múltiple versus lesión única.

El **mecanismo** de ictus si mostró diferencias significativas: los pacientes con ictus probablemente embólico tenían mayor riesgo de desarrollar demencia que aquellos con un ictus de origen trombótico (Odds Ratio 2.3 IC95% 1.1-4.9; $p=0.02$).

2. DEMENCIA PREVIA

De los 327 pacientes inicialmente incluidos en el estudio, 49 (15%) tenían demencia previa, diagnosticada por la valoración de un neurólogo y los datos del test del informador. La puntuación media de estos pacientes en el **Test del Informador** fue de 76.1 (58-85) frente a 53.4 de los pacientes sin demencia previa (OR 1.2 IC95% 1.2-1.4; $p<0.0001$). Los pacientes con demencia previa eran mayores (**edad**: 80 versus 69.2; $p<0.0001$), y tuvieron un ictus más grave con puntuaciones significativamente peores en la **escala canadiense al ingreso** (5.1 versus 6.7; $p<0.0001$) y al **alta** (6.5 versus 7.6; $p<0.0001$), y en el **Barthel al alta** (32 frente a 67; $p<0.0001$).

Las variables que se asociaron con la presencia de demencia previa en el análisis bivalente, una vez ajustadas por la edad, fueron: el **sexo femenino** (Odds Ratio 2.2 IC95% 1.1-4.5; $p=0.02$), el **nivel educativo** (Odds Ratio 3.4 IC95% 1.6-7; $p=0.001$), la **diabetes** (Odds Ratio 2.1 IC95% 1.1-4; $p=0.03$), los antecedentes de patología **psiquiátrica** (Odds Ratio 3.4 IC95% 1.5-7.6; $p=0.002$), el **tabaco** (Odds Ratio 0.4 IC95% 0.2-0.8; $p=0.02$), el **alcohol** (Odds Ratio 0.3 IC95% 0.1-0.8; $p=0.01$), los **AITs previos** (Odds Ratio 2.2; IC95% 1.1-4; $p=0.03$), los **ACVAs previos** (Odds Ratio 4.4 IC95% 2.2-9.9; $p<0.0001$), las cifras de **glucosa** (163.6 versus 141; $p=0.01$) y **hematocrito** (41.2 versus 43.4; $p=0.004$), la **atrofia cerebral** (Odds Ratio 3.7 IC95% 1.7-8.7; $p=0.0008$), la **atrofia temporomesial** (Odds Ratio 4.2 IC95% 1.8-9.7; $p=0.005$) y la **leucoaraiosis** (Odds Ratio 1.6 IC95% 1.1-2.3; $p=0.005$).

El resto de las variables estudiadas, clínicas, analíticas, neurorradiológicas o genéticas, no presentaron diferencias entre ambos grupos.

TABLA 3. VARIABLES ASOCIADAS A LA DEMENCIA PREVIA

variable	% pacientes		Odds Ratio (IC95%)	p [¶]
	dementes (n= 49)	no dementes (n=275)		
Edad (años)	80	69.1		<0.0001
Sexo (%mujeres)	72	45.4	2.2 (1.1-4.5)	0.02
Alfabetización (% analfabetos)	62	24.4	3.4 (1.6-7)	0.001
Antecedente psiquiátrico	26	10.5	3.4 (1.5-7.6)	0.002
Diabetes mellitus	38	22.7	2.1 (1.1-4)	0.03
Fumar	18	48.5	0.4 (0.2-0.8)	0.02
Beber	14.2	42	0.3 (0.1-0.8)	0.01
AITs previos	28	14	2.2(1.1-4)	0.03
ACVAs previos	36	12.5	4.4 2.2-9.9)	<0.0001
Glucosa	163.6	141		0.01
Hematocrito	41.2	43.4		0.01
Leucoaraiosis	80	42.9	1.6 (1.1-2.6)	0.005
Atrofia temporomesial izq	83	33.4	4.2 (1.8-9.7)	0.005
Atrofia cerebral	100	76.3	3.7 (1.7-8.7)	0.0008

¶Chi-cuadrado, t-test

En el análisis multivariante la **edad** (Odds Ratio 1.1 IC95% 1.04-1.2; p=0.02), la **atrofia temporomesial** (Odds Ratio 2.6 IC95% 1.1-6.7; p=0.04), los **diabetes mellitus** (Odds Ratio 3.9 IC95% 1.2-14 p=0.03) y la **atrofia cerebral** (Odds Ratio 3.4 IC95% 1.3-8.7; p=0.01) son las variables que se asocian de forma independiente con la presencia de demencia previa al ictus.

TABLA 4. VARIABLES QUE SE ASOCIAN INDEPENDIENTEMENTE CON LA DEMENCIA PREVIA. Resultados del análisis de regresión múltiple.

VARIABLE	P	Odds Ratio	95% Intervalo Confianza	
			Límite inferior	Límite superior
Edad	0.02	1.1	1.04	1.2
Diabetes mellitus	0.03	3.9	1.2	14
Atrofia temporomesial	0.04	2.6	1.1	6.7
Atrofia cerebral	0.01	3.4	1.3	8.7

Predicción del 90.7%

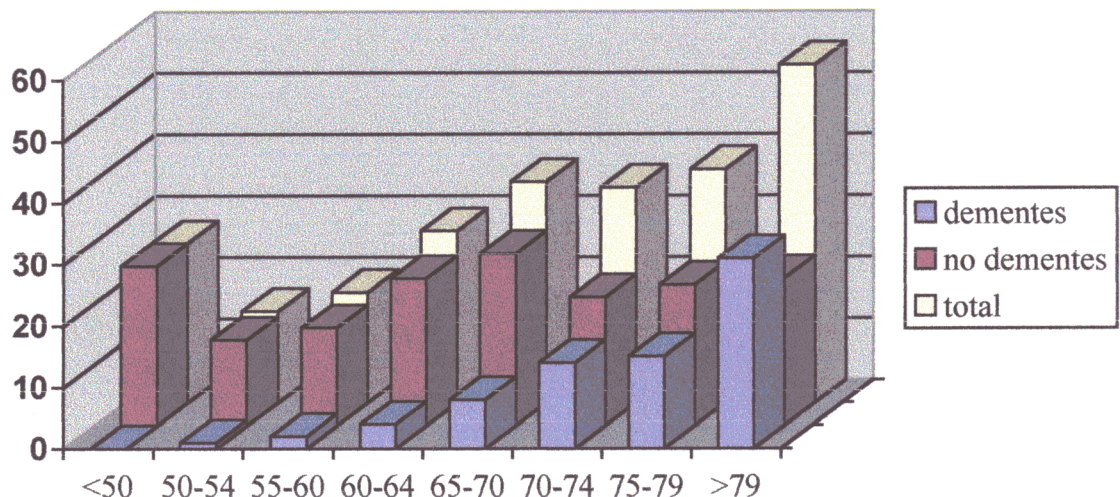
Las siguientes variables fueron incluidas en el análisis: edad, sexo, diabetes, antecedente psiquiátrico, beber, fumar, AITs y ACVAs previos, glucosa, hematocrito, atrofia temporomesial, atrofia cerebral, leucoaraiosis.

3. MODELO I: GRUPO TOTAL.

3.1. Datos sociodemográficos.

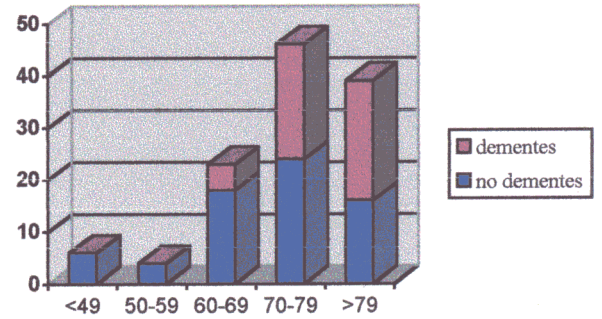
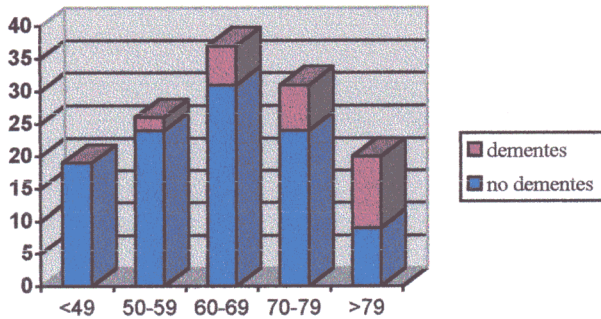
La presencia de demencia se asocia con la **edad**; los pacientes con demencia tenían una edad media de 77 años frente a 65 los que no la tienen ($p < 0.0001$). El riesgo de presentar demencia prácticamente se duplica en cada década sucesiva: los pacientes menores de 60 años presentan demencia en el 3% de los casos, de 60-69 en el 18.3% (Odds Ratio 5,9; IC95% 1.2-28.1), de 70-79 en el 36.4% (Odds Ratio 15.4; IC95% 3.5-68.3) y los mayores de 80 en el 56% de los casos (Odds Ratio 36; IC95% 8-162) (FIGURA 6).

FIGURA 6. FRECUENCIA DE DEMENCIA A LOS 3 MESES DEL ICTUS POR GRUPOS DE EDAD.



El **sexo femenino** se relaciona con la demencia en el análisis bivariante, 49 mujeres de 118 (42%) y 26 hombres de 133 (19.5%) con un Odds Ratio de 2.9 (IC95% 1.7-5.2; $p = 0.0002$), pero al estratificar por la edad el efecto del sexo se pierde (FIGURA 7).

FIGURA 7. DISTRIBUCIÓN POR SEXO/EDAD

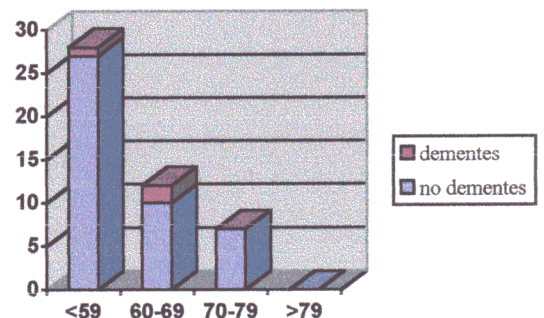
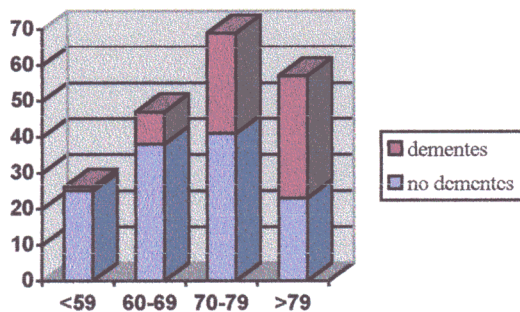


HOMBRES

MUJERES

La presencia de demencia también se asocia al **nivel de educación** (37% dementes versus 23% no dementes son analfabetos, 59% versus 51% estudios primarios, 4% versus 26% estudios primarios o más). Los pacientes analfabetos o que solo sabían leer y escribir presentan un riesgo 8.3 veces superior de desarrollar demencia que los pacientes con mayor grado de escolarización (IC95% 2.5-27.7; p=0.006). Sin embargo al estratificar por la edad este efecto también se pierde, indicándonos nuevamente un efecto confusor de la edad (FIGURA 8).

FIGURA 8. NIVEL EDUCATIVO POR GRUPOS DE EDAD.



ESCOLARIZACIÓN MÍNIMA O NULA

ESTUDIOS PRIMARIOS O MAS

3.2. Antecedentes.

Los pacientes con demencia sufrían un número mayor de **enfermedades generales previas al ictus** (3 versus 2.3 Odds Ratio 1.3; IC95% 1.1-1.6; p=0.005) y tomaban más fármacos (2.4 versus 1.6 Odds Ratio 0.4 IC95% 0.2-0.8; p=0.01) que los pacientes sin demencia.

TABLA 5. FACTORES DEMOGRÁFICOS Y VARIABLES CLÍNICAS EN LOS PACIENTES DEMENTES Y NO DEMENTES. GRUPO TOTAL

	Dementes (n=75)	No dementes (n=176)	Odds Ratio (95% IC)	p*
Edad media, años(DS)	76.9 (13.6)	65.4 (9.3)		<0.0001
Sexo (%)			2.9 (1.6-5.2)	0.0002
<i>Mujer</i>	49 (65,3)	68 (38,8)		
<i>Hombre</i>	26 (34,6)	107 (61,2)		
Educación			8.3 (2.5-27.7)**	0.0006
<i>Analfabetos</i>	28 (37,3)	40 (22,8)		
<i>Lee y escribe</i>	44 (58,6)	87 (49,7)		
<i>Primarios</i>	3 (4)	31 (17,7)		
<i>Secundarios</i>	0	10 (5,7)		
<i>Universitarios</i>	0	3 (1,7)		
Nº enfermedades	3	2.3		0.004
Nº fármacos	2.4	1.6		0.004
Nefropatía	13 (17.3%)	11 (6.3%)	3.1 (1.3-7.3)	0.008
A. psiquiátricos	16 (21%)	13 (7%)	3.3 (1.5-7.4)	0.002
Depresión	10 (13%)	8 (5%)	3.2 (1.2-8.5)	0.01
Crisis comiciales	6 (8%)	3 (2%)	4.9 (1.3-20.5)	0.02
Obesidad	26 (35%)	64 (36%)	1 (0.6-1.9)	0.82
TCE	1 (1.3%)	2 (1.1%)	1.1 (0.1-13)	0.89
Anestesia general	44 (59%)	93 (53%)	1.2 (0.7-2.1)	0.42

* chi-cuadrado con corrección de Yates o t-test

** Analfabetos o lee y escribe frente al resto.

En cursiva las variables cuya significación desaparece al ajustar por la edad.

Al analizar individualmente las enfermedades previas se comprobó que los antecedentes de **nefropatía, crisis comiciales, y enfermedad psiquiátrica** (depresión, psicosis u otras) se relacionaban con la aparición de demencia a los 3 meses. El 17.3% de los pacientes dementes tenía una nefropatía, el 8% crisis comiciales, el 21% antecedentes psiquiátricos, frente a un 6.3%, 2% y 7% de los no dementes respectivamente. El riesgo

de desarrollar demencia es 3.1 veces superior en los pacientes con nefropatía (IC95% 1.3-7.3; $p=0.008$), 4.9 para los que tienen antecedente de crisis comicial (IC95% 1.3-20.5; $p=0.023$) y 3.3 (IC95% 1.5-7.4; $p=0.025$) para la enfermedad psiquiátrica (TABLA 5)

La **obesidad** (90 pacientes, 36% de los casos), el antecedente de un **traumatismo craneoencefálico** (3 pacientes, 1.2%) o de **anestesia general** (137 pacientes, 55%) no presentaron relación con la aparición de demencia en los pacientes con ictus.

3.3. Factores de Riesgo Vascular

Los antecedentes de **ictus establecido** (31 casos, 12.3%), o de **AIT** (34 casos, 13.3%), de **diabetes** (64 casos, 25.4%) o su grado de control, de **hipertensión arterial** (150 casos, 59.7%), de **infarto agudo de miocardio** o angor (30 casos, 12%), de **insuficiencia cardíaca** (14 casos, 5.6%), de **valvulopatía aórtica** (9 casos, 3.6%), **arteriopatía periférica** (20 casos, 8%), de **arritmias** diferentes a la fibrilación auricular (9 casos, 3.6%) y de uso de **antiagregantes** (55 casos, 22%) o **anticoagulantes** (9 casos, 3.6%) no se relacionaron con la aparición de demencia a los 3 meses (TABLA 6). Tampoco lo hicieron las cifras tensionales en urgencias, en el ingreso o a los 3 meses del ictus.

En el análisis bivariante el antecedente de **tabaquismo** aparecía como factor protector de demencia. Así los pacientes que no fumaban tenían un riesgo 2.9 (IC95% 1.6-5.3; $p=0.002$) veces superior de presentar demencia a los 3 meses que los pacientes que fumaban. Sin embargo este efecto desaparecía cuando se estratificaba por edad. Cuando se seleccionaba a los pacientes fumadores, ni el número de cigarrillos/día fumados, ni los años de tabaquismo se relacionaban con la aparición de demencia.

El resultado era similar con el **alcohol**. Los pacientes que habían bebido tenían un riesgo menor de desarrollar demencia (Odds Ratio 0.4 IC95% 0.2-0.7; $p=0.03$), pero este efecto aparentemente protector desaparecía cuando se estratificaba por edad. No se demostró relación entre los gramos de alcohol bebidos o los años de ingesta de alcohol con la aparición de demencia.

TABLA 6. FACTORES DE RIESGO VASCULAR EN LOS PACIENTES DEMENTES Y NO DEMENTES. GRUPO TOTAL.

Factor riesgo	Dementes (n=75)	No dementes (n=176)	Odds Ratio (95% IC)	p†
Diabetes	23 (30.6%)	41 (23.4%)	1.4 (0.7-2.6)	0.23
HTA	49 (65.3%)	101 (57.1%)	1.4 (0.8-2.4)	0.22
Angor	8 (10.6%)	22 (12.5%)	1.2 (0.5-2.8)	0.67
ICC	6 (8%)	8 (4%)	1.8 (0.6-5.4)	0.28
<i>Cardiopatía</i>	<i>28 (37.3%)</i>	<i>43 (24.5%)</i>	<i>1.8 (1.02-3.3)</i>	<i>0.04</i>
F. auricular	19 (25.3%)	14 (8%)	3.9 (1.8-8.2)	0.0002
V. Mitral	10 (13.3%)	8 (4.6%)	3.2 (1.2-8.5)	0.01
V. Aórtica	3 (3.4%)	6 (4%)	1.1 (0.2-4.8)	0.82
AITs previos	11 (14.6%)	23 (13%)	1.1 (0.5-2.4)	0.74
Ictus previos	13 (17.3%)	18 (10.2%)	1.8 (0.8-3.9)	0.12
Arteriopatía	5 (6.7%)	15 (8.6%)	0.7 (0.2-2.1)	0.61
Uso de aspirina	22 (29.3%)	33 (18.8%)	1.7 (0.9-3.3)	0.07
<i>No fumar</i>	<i>22 (29.3%)</i>	<i>97 (55.4%)</i>	<i>2.9 (1.6-5.3)</i>	<i>0.0002</i>
<i>No beber</i>	<i>21 (28%)</i>	<i>84 (48%)</i>	<i>2.4 (1.3-4.2)</i>	<i>0.003</i>

† chi-cuadrado

En cursiva las variables cuya significación desaparece al ajustar por la edad.

Los antecedentes de **cardiopatía** (Odds Ratio 1.8 IC95% 1.02-3.3; p=0.04), **valvulopatía mitral** (Odds Ratio 3.2 IC95% 1.2-8.5; p=0.01) y **fibrilación auricular** (Odds Ratio 3.9 IC95% 1.8-8.2; p= 0.0004) se asociaron con la aparición de demencia a los tres meses. La asociación de demencia y cardiopatía desaparece al ajustar por la edad.

3.4. Estado funcional previo al Ictus

Cuarenta pacientes (16%) tenían **incontinencia previa** al ictus. El riesgo de presentar demencia en estos pacientes fue significativamente mayor que en los que no la tenían (Odds Ratio 4.1 IC95% 2.03-8.3; p<0.0001). Los pacientes con diagnóstico de demencia a los 3 meses presentaban puntuaciones peores en el **test del informador** referido a la situación previa al ictus (62 frente a 53; Odds Ratio 1.2; IC95% 1.1-1.3; p<0.0001) y en la escala de **Barthel** previa al ictus (87 frente a 98; Odds Ratio 0.9 IC95% 0.8-0.9; p<0.0001). (TABLA 7)

3.5. Estado neurológico y funcional tras el ictus.

Los pacientes dementes tuvieron puntuaciones significativamente más bajas en la **escala canadiense** en el momento del **ingreso** (5.6 versus 7.6; $p < 0.0001$) y al **alta** (6.5 versus 8.5; $p < 0.0001$), indicativas de una mayor gravedad del ictus; en el **SPQSM** (10 versus 16.3; $p < 0.0001$), indicativas de mayor deterioro mental, y en el **índice de Barthel** (42.7 frente a 80.7; $p < 0.0001$) indicativas de mayor deterioro funcional en las actividades básicas de la vida diaria. La **incontinencia urinaria** durante el ingreso fue más frecuente en el grupo de los dementes (74% versus 15%; Odds Ratio 16.1 IC95% 8.3-31.3; $p < 0.0001$). (TABLA 7).

TABLA 7. ESTADO FUNCIONAL, COGNITIVO Y NEUROLOGÍCO EN LOS PACIENTES CON/SIN DEMENCIA. GRUPO TOTAL

Características	Dementes¶ (N= 75)	No dementes¶ (N=176)	p*
<i>Previo al ictus</i>			
Test informador	62±12.4	53±3.2	<0.0001
Barthel	87±20.7	98±5.2	<0.0001
Incontinencia	23 (30.6%)	17 (9.7%)	<0.0001
<i>Ingreso</i>			
Escala canadiense	5.6±2.5	7.6±1.9	<0.0001
SPMSQ	10±3.5	16±3.7	<0.0001
Incontinencia	56 (74.7%)	27 (15%)	<0.0001
<i>Alta</i>			
Barthel	42±34.2	80±26.5	<0.0001
Escala canadiense	6.5±2.4	8.5±1.5	<0.0001

*t-test

¶ Media ± desviación estándar.

3.6. Hallazgos neurorradiológicos.

De los 251 pacientes examinados a los 3 meses 156 tenían una TAC realizada según el protocolo descrito previamente: 42 pacientes con demencia y 114 sin demencia.

No se aprecian diferencias entre los pacientes dementes y no dementes en la **localización y el número de lesiones** (TABLA 8 y 9) en los diferentes a excepción del territorio de la **arteria cerebral posterior derecha** (dementes: 9.5% versus no dementes: 1.8% $p = 0.046$).

TABLA 8. TERRITORIO VASCULAR LESIONADO EN PACIENTES CON/SIN DEMENCIA. GRUPO CON TC PROTOCOLIZADA

	Dementes (n=42)	No dementes (n=114)	p*
A cerebral anterior	1 (2.1%)	8 (7.1%)	0.446
A cerebral media	33 (78.6%)	82 (72.6%)	0.538
A cerebral posterior	6 (14.3%)	9 (8%)	0.237
A vertebrobasilar	4 (9.5%)	10 (8.8%)	1

Número de pacientes (%)

*Chi-cuadrado con corrección de Yates.

Ni la localización **hemisférica** (izquierda o derecha), ni el **tipo** de lesión (isquémica o hemorrágica) se asoció con la aparición de demencia a los 3 meses.

TABLA 9. NÚMERO MEDIO DE LESIONES EN PACIENTES CON/SIN DEMENCIA SEGÚN TIPO Y LOCALIZACIÓN. GRUPO CON TC PROTOCOLIZADA

	Dementes (n=42)	No dementes (n=114)	p*
<i>Tipo lesiones</i>			
Lesiones hemorrágicas	0.07	0.06	0.831
Lesiones isquémicas	1.19	1.23	0.880
<i>Localización</i>			
Hemisferio derecho	0.69	0.58	0.250
Hemisferio izquierdo	0.62	0.73	0.500
Nº total lesiones	1.31	1.31	0.604

* U Mann-Whitney

El **volumen de las lesiones** (TABLA 10) fue muy variable en ambos grupos. Los pacientes con demencia tienen mayor volumen de lesión occipital derecha (1.4 versus 0.3, $p=0.02$), occipital total (2.5 versus 0.4; $p=0.02$), y cerebral total (23 versus 9; $p=0.001$) que los pacientes sin demencia. Aunque el volumen de lesión hemisférico izquierdo es mayor en los pacientes con demencia (12 cm^3 versus 4.7), no llega a alcanzar diferencias significativas.

TABLA 10. HALLAZGOS NEURORRADIOLÓGICOS: LOCALIZACIÓN Y TAMAÑO[¶] DE LOS ICTUS. GRUPO CON TC PROTOCOLIZADA

	Dementes (n=42)	No dementes (n=114)	p*
Lóbulo frontal			
Derecho	3.7 (10.9)	0.4 (2.6)	0.07
Izquierdo	0.8 (5.3)	1.7 (9)	0.08
Total	4.6 (11.9)	2.1 (9.3)	0.55
Lóbulo parietal			
Derecho	3.7 (13.1)	1.9 (8.9)	0.59
Izquierdo	4.5 (17)	1.6 (8.6)	0.94
Total	8.2 (20.7)	3.5 (12.2)	0.57
Lóbulo occipital			
Derecho	1.4 (4.2)	0.3 (2.1)	0.02
Izquierdo	1.0 (3.9)	0.1 (1.1)	0.08
Total	2.5 (6.7)	0.4 (2.3)	0.02
Lóbulo temporal			
Derecho	0.3 (1.7)	0.9 (6.5)	0.83
Izquierdo	4.01 (23.1)	0.3 (2.6)	0.09
Total	4.3 (23.2)	1.2 (7)	0.32
Basal			
Derecho	1.3 (3.5)	1.3 (5.4)	0.67
Izquierdo	1.9 (5.1)	0.8 (2.6)	0.26
Total	3.2 (5.8)	2.2 (5.9)	0.10
Tálamo			
Derecho	0	0.1 (0.8)	0.29
Izquierdo	0	0.07 (0.3)	0.12
Total	0	0.2 (0.8)	0.06
Hemisferio			
Derecho	10.6 (19.7)	5.01(15.6)	0.15
Izquierdo	12.2 (29.8)	4.7 (14)	0.44
Total	22.9 (32.8)	9.7 (20.9)	0.01

* Prueba de Mann-Whitney

¶ Media en cm³ (desviación standard)

La presencia de lesiones situadas en territorios críticos (interpeduncular, tálamo, lenticular, cabeza del caudado, hipocampo, girus angularis, cíngulo anterior) no se relacionó con la aparición de demencia (35% de los dementes y 33% de los no dementes tenían una lesión en un área crítica). Solamente la presencia de lesiones en un núcleo caudado (derecho y/o izquierdo) era significativamente más frecuente en los pacientes con demencia (19% versus 7%; Odds Ratio 3.2 IC95% 1.02-9.9; p=0.04)

En 80 pacientes se constató la presencia de leucoaraiosis: anterior o posterior en 31, anterior y posterior en 19, periventricular en 3 y periventricular y semioval en 17. La presencia y el grado de leucoaraiosis se asociaron a la aparición de demencia (68% versus 36%; Odds Ratio 4.5 IC95% 2.1-9.8; p<0.0001). (TABLA 11)

TABLA 11. HALLAZGOS NEURORRADIOLÓGICOS: GRADO Y PRESENCIA DE LEUCOARAIOSIS EN PACIENTES CON/SIN DEMENCIA. GRUPO CON TC PROTOCOLIZADA

	Dementes (N= 42)	No dementes (n=114)	p*
Leucoaraiosis			<0.0001
Ausente	12 (28.5%)	73 (64.4%)	
Anterior o posterior	10 (23.8%)	21 (18.5%)	
Anterior y posterior	7 (16.6%)	12 (10.6%)	
Periventricular	1 (2.4%)	2 (1.7%)	
Periventricular y semioval	12 (28.5%)	5 (4.4%)	
Presencia leucoaraiosis			<0.0001
Presente	30 (71.4%)	40 (35.3%)	
Ausente	12 (28.6%)	73 (64.6%)	

*chi-cuadrado con corrección de Yates, t-test

Ciento siete pacientes (74%) tenían **atrofia** en la TAC, siendo este hallazgo más frecuente entre los dementes (90.5% versus 70%; Odds Ratio 4 IC95% 1.3-12.3; $p=0.01$). La significación de esta relación desaparece al estratificar por la edad. La **atrofia temporomesial**, derecha o izquierda estaba presente en el 79% de los pacientes con demencia y en el 38% de los pacientes sin demencia. Los pacientes con atrofia del hipocampo **derecho** tienen 3 veces más riesgo de demencia que los que no la tienen (Odds Ratio 3.1 IC95% 1.6-6; $p=0.0002$) y los pacientes con atrofia del hipocampo **izquierdo** 3.7 veces (Odds Ratio 3.7 IC95% 1.8-7.5; $p=0.0003$) una vez ajustada por la edad. El **tamaño de los ventrículos laterales** (28.8 cm² versus 27) y el **tercer ventrículo** (7.1 versus 6) fue significativamente mayor entre los dementes, pero de la misma forma que ocurre con la atrofia este efecto se pierde al estratificar por edad. El **área cerebral total** es menor en los pacientes dementes que en los no dementes (140.6 cm² versus 153.6cm²; $p<0.0001$). (TABLA 12).

TABLA 12. HALLAZGOS NEURORRADIOLÓGICOS: ATROFIA Y TAMAÑOS VENTRICULARES EN PACIENTES CON/SIN DEMENCIA. GRUPO CON TC PROTOCOLIZADA.

	Dementes (n= 42)	No dementes (n=114)	p*
Atrofia cerebral			0.001
Ausente	4 (9.5%)	34 (30%)	
Leve	11 (26.2%)	40 (35.3%)	
Moderada	17 (40.4%)	32 (28.3%)	
Severa	10 (23.8%)	7 (6%)	
Presencia atrofia			0.011
Presente	38 (90.4%)	79 (70%)	
Ausente	4 (9.5%)	34 (30%)	
Area cerebral total (cm²)	140.6	153.6	<0.0001
Tercer ventrículo (mm)	7.1	6	0.005
Ventrículos Laterales (mm)	28.8	27	0.05
Atrofia temporomesial dcha			<0.0001
No atrofia	14 (36%)	80 (74.8%)	
Leve	17 (43.6%)	25 (23.4%)	
Moderada	6 (15.4%)	2 (1.9%)	
Intensa	2 (5.1%)	0	
Atrofia temporomesial izq			<0.0001
No atrofia	13 (33%)	77 (72%)	
Leve	19 (48.7%)	29 (27%)	
Moderada	6 (15.4%)	1 (1%)	
Intensa	1 (2.6%)	0	

*chi-cuadrado con corrección de Yates, t-test

3.7. Radiografía de Tórax y Electrocardiograma.

Los pacientes con demencia presentaron mayor prevalencia de **ateromatosis aórtica** (47% versus 21%, Odds Ratio 3.3; IC95% 1.8-6.2 p=0.0001), de **aorta elongada** (61% versus 33%; Odds Ratio 3.1; IC95% 1.8-5.6; p=0.0001), y de **hipertensión pulmonar** (11% versus 3.7%, Odds Ratio 3.2 IC95% 1 -9.8; p=0.03) en la Radiografía de Tórax.

El ECG realizado en el momento agudo del ictus y durante el ingreso mostró mayor prevalencia de fibrilación auricular en el grupo de los dementes (19% frente al 7%; Odds Ratio 2.8 IC95% 1.2-6.8; p=0.01). Ningún otro hallazgo ECG difiere entre los dos grupos.

3.8. Variables hematológicas, bioquímicas y clínicas.

Se analizó la posible asociación entre diferentes variables hematológicas y bioquímicas tanto en el momento agudo, como a los tres meses del ictus, y la aparición de demencia (TABLA 13). De todos los parámetros analizados tanto en el momento agudo del ictus, como durante el ingreso (glucosa, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, proteínas totales, albúmina, hematocrito, VCM, plaquetas, VPM, leucocitos, sodio, potasio, transaminasas, bilirrubina, índice de Quick, TSH) sólo se asociaron a la aparición de demencia el **hematocrito** más bajo (41% en los dementes frente a 44% en los no dementes; $p<0.0001$, tanto en el momento agudo como en el ingreso), la **glucemia basal** más alta durante el ingreso (138 mg/dl en los dementes y 119 mg/dl en los no dementes; $p=0.01$), las cifras de **albúmina** basales (3.6mg/dl frente a 3.8; $p<0.0001$), **colesterol** en el ingreso (211mg/dl frente a 226; $p=0.046$) y **triglicéridos** en el ingreso (129mg/dl frente a 150; $p=0.02$) más bajas.

Ni la **temperatura** en el momento agudo del episodio cerebrovascular, ni las **cifras tensionales** en el momento agudo del ictus, durante el ingreso o a los 3 meses se asociaron con la aparición de demencia.

Respecto a la analítica realizada a los 3 meses del ictus, el **hematocrito** más bajo (40.5 en dementes versus 44 en no dementes; $p<0.0001$) sigue mostrando asociación con la demencia, así como el **VPM** (8.5 versus 9; $p=0.01$), el **colesterol** (223 versus 243; $p=0.02$), la **albúmina** (3.3 versus 4.2; $p<0.0001$) y las **proteínas** más bajas (7.2 versus 7.6; $p=0.001$). Los niveles de **homocisteína** eran más altos en el grupo de pacientes con demencia, pero las diferencias no eran significativas (22.8 versus 20.5; $p=0.4$). Los pacientes con demencia presentaron niveles de **vitamina E** más bajos que los pacientes sin ella (966 frente a 1128; $p=0.02$), al estratificar por edad, esta asociación desaparece. No hubo diferencias significativas en los niveles de **vitamina A** entre pacientes dementes y no dementes.

TABLA 13. DATOS* BIOQUÍMICOS Y HEMATOLÓGICOS EN LOS PACIENTES CON DEMENCIA/SIN DEMENCIA. GRUPO TOTAL.

	Dementes (n=75)	No dementes (n=176)	p[†]
URGENCIAS			
Glucosa (mg/dl)	142 (51)	133 (48)	0.2
Hto (%)	41 (5)	44 (4.6)	0.001
VCM	91 (6.3)	92 (5.3)	0.2
Leucocitos	8201 (2344)	8450 (2876)	0.5
Plaquetas	208 (70.4)	209 (64.8)	0.9
VPM	9.2 (0.9)	9.4 (0.8)	0.08
Sodio	139 (2.7)	139 (3.4)	0.8
Potasio	4.2 (0.5)	4.2 (0.4)	0.7
Quick	92.2 (16.4)	95.3 (16)	0.2
BASAL			
Glucosa	139 (59.7)	119 (48.7)	0.01
Hcto	41 (6.2)	44 (4.3)	<0.0001
Leucocitos	8499 (3581)	7815 (2493)	0.1
Plaquetas	210 (68)	211 (63.3)	0.8
VPM	8.8 (1.3)	9.2 (0.9)	0.06
Colesterol	211 (56)	226 (47)	0.04
Triglicéridos	129 (55)	150 (79)	0.02
Proteínas	6.7 (0.7)	6.8 (0.5)	0.1
Albúmina	3.6 (0.4)	3.8 (0.3)	<0.0001
GOT	31.6 (30)	26.5 (24)	0.1
GPT	46.8 (58)	37.6 (50)	0.2
TSH	3.8 (10)	2.7 (7)	0.4
A LOS 3 MESES DEL ICTUS			
Glucosa	121 (53)	120	0.9
Hcto	40.5 (5.8)	44	<0.0001
Leucocitos	7092 (2567)	6935	0.6
Plaquetas	243 (78)	236	0.6
VPM	8.5 (1.1)	9	0.01
Colesterol	223 (78)	243	0.023
HDL colesterol	52 (17)	55	0.4
Triglicéridos	142 (54)	146	0.8
Proteínas	7.2 (0.9)	7.6	0.001
Albúmina	3.3 (0.6)	4.2	<0.0001
Hb glicada	5.3 (1.3)	5.2	0.8
Ferritina	166 (26)	172	0.8
GOT	21 (11)	22.3 (15)	0.5
GPT	46 (48)	34 (35)	0.1
Homocisteína	22.8 (14)	20.5 (14)	0.4
Vitamina A	46.2 (17)	54.5 (44)	0.344
Vitamina E	966 (330)	1128 (336)	0.025

*Media (desviación estándar)

†T --student

En cursiva las variables cuya significación desaparece al ajustar por la edad.

3.9. Factores genéticos.

Se estudió el **genotipo de la ApoE** en 168 pacientes, comparándose los diferentes genotipos en los pacientes con y sin demencia. El genotipo ApoE4** homocigoto estaba presente en un solo paciente, que no presentaba demencia y heterocigoto en 27 pacientes. No hay diferencias entre los pacientes dementes y no dementes respecto al genotipo de la ApoE en nuestra serie (TABLA 14).

TABLA 14. GENOTIPO ApoE EN PACIENTES CON/SIN DEMENCIA. GRUPO TOTAL.

Genotipo ApoE	Dementes	No dementes
ApoE 2/ 3	2 (6%)	11 (9%)
ApoE 2/ 4		3 (3%)
ApoE 3/ 4	5 (15%)	19 (16%)
ApoE 2/ 2		1(1%)
ApoE 3/ 3	25 (78%)	82 (70%)
ApoE 4/ 4		1 (1%)

Razón de verosimilitudes 2.9; p=0.707

En cuanto al **genotipo de la angiotensina (ACE)**, tampoco se apreciaron diferencias entre los dos grupos de pacientes. Treinta y nueve pacientes eran homocigotos para el genotipo DD (30%). Tampoco el genotipo se asoció con la presencia de leucoaraiosis. (TABLA 15).

TABLA 15. GENOTIPO ACE EN PACIENTES CON/SIN DEMENCIA. GRUPO TOTAL.

Genotipo ACE	Dementes	No dementes
DD	29 (28.2%)	10 (35.7%)
DI	57 (55.3%)	16 (57.1%)
II	17 (16.5%)	2 (7.1%)

Razón de verosimilitudes 1.9; p=0.327

3.9. Factores de riesgo de demencia estimados por regresión logística en el GRUPO TOTAL.

Se realizó un análisis multivariante mediante un modelo de regresión logística para determinar las variables que se asociaban independientemente con la aparición de demencia. En el primer modelo (**MODELO I**), en el que se incluían todos los pacientes estudiados a los 3 meses, se incluyeron en el análisis tres tipos de datos: las *variables clínicas* (edad, antecedentes de fibrilación auricular, de crisis comiciales, de patología psiquiátrica o nefropatía, presencia de ateroma aórtico en la placa de tórax e incontinencia previa), las puntuaciones en las *escalas* aplicadas (escala canadiense al ingreso y al alta, Test de Barthel previo y al alta, test del informador previo) y los *datos analíticos* (glucosa, hematocrito y cifras de albúmina basales), todas ellas con significación estadística en el análisis bivalente. Los datos del segundo y tercer grupo se introdujeron como variables cuantitativas. Los casos que pudieron ser evaluados por disponer de todos los datos fueron de 214 (85% del total).

Las variables que en este modelo mantenían su significación estadística fueron: la **edad** (Odds Ratio 1.1 IC95% 1.04-1.2; P=0.0003), el antecedente de **nefropatía** (Odds Ratio 5.3 IC95% 1.2-24.4; p=0.02), de **crisis comiciales** (Odds Ratio 27 IC95% 2-356; p=0.01), de **fibrilación auricular** (Odds Ratio 3.2 IC95% 1-11; p=0.05) o de **enfermedad psiquiátrica** (Odds Ratio 3.9 IC95% 1.2-13; p=0.02) la **escala canadiense al alta** (Odds Ratio 0.5 IC95% 0.4-0.6; p<0.0001), el **test del informador previo** (Odds Ratio 1.2 IC95% 1.1-1.4; p<0.0001), y la **albúmina** (Odds Ratio 0.2 IC95% 0.1-0.3; p=0.03). (TABLA 16)

Este modelo predecía la demencia con un nivel de confianza del 85%, con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 85% cuando utilizamos como valor de corte 0.3 (prevalencia de la demencia).

**TABLA 16. PREDICTORES INDEPENDIENTES DE DEMENCIA (GRUPO TOTAL*).
Resultados del análisis de regresión logística:**

VARIABLE	p	Odds Ratio	95% Intervalo Confianza	
			Límite inferior	Límite superior
Edad	0.0003	1.1	1.04	1.2
Nefropatía	0.02	5.3	1.2	24.4
Crisis comiciales	0.01	27	2	356
A. psiquiátrico	0.02	3.9	1.2	13
Fibrilación auricular	0.05	3.2	1	11
Albúmina	0.03	0.3	0.1	0.3
E. canadiense alta	<0.0001	0.5	0.4	0.6
Test Informador	<0.0001	1.2	1.1	1.4

* n=214 casos

#Las siguientes variables fueron incluidas en el análisis: edad, fibrilación auricular, crisis comiciales, antecedente psiquiátrico, nefropatía, ateroma aórtico, incontinencia previa, escala canadiense al ingreso, Barthel previo, test del informador, escala canadiense al alta, Barthel al alta, glucosa, albúmina y hematocrito.

4. MODELO II: PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICOS.

De los 251 pacientes examinados a los 3 meses, 209 (83,3% de la muestra) habían tenido un ictus isquémico. Un 24.2% (61 casos) de estos pacientes fueron diagnosticados de demencia a los 3 meses.

Las siguientes variables se asociaron en el análisis bivalente con la demencia: la **edad** (77 años en los dementes frente a 65 en los no dementes; $p < 0.0001$), el **sexo femenino** (Odds Ratio 2.8 IC95% 1.5-5.3; $p = 0.0009$), **no fumar** (Odds Ratio 3 IC95% 1.6-5.7; $p = 0.0007$), **no beber alcohol** (Odds Ratio 2.4 IC95% 1.2-4.6; $p = 0.007$), los antecedentes de **enfermedad psiquiátrica** (Odds Ratio 3 IC95% 1.2-7.3; $p = 0.01$), de **crisis comiciales** (Odds Ratio 4.3 IC95% 1-18; $p = 0.05$), **fibrilación auricular** (Odds Ratio 4 IC95% 1.7-9.1; $p = 0.0009$), **nefropatía** (Odds Ratio 3 IC95% 1.1-8.2; $p = 0.03$) o **incontinencia previa** (Odds Ratio 3.7 IC95% 1.7-7.9; $p = 0.0009$), el uso de **antiagregantes** (Odds Ratio 2.1 IC95% 1.09-4.1; $p = 0.02$), la presencia de **aorta elongada** (Odds Ratio 3.1 IC95% 1.6-5.8; $p = 0.0004$), de **ateromatosis aórtica** (Odds Ratio 4.1 IC95% 2.1-7.9; $p < 0.0001$), o de **hipertensión pulmonar** (Odds Ratio 4.4 IC95% 1.24-15.7; $p = 0.002$) en la radiografía de tórax, la **incontinencia urinaria durante el ingreso** (Odds Ratio 12.9 IC95% 6.3-26.3; $p < 0.0001$), y **escolarización menor de 8 años** (Odds Ratio 9.3 IC95% 2.1-40.7; $p = 0.002$). La **escala canadiense al ingreso** (5.8 en los pacientes diagnosticados de demencia versus 7.8; $p < 0.0001$) y **al alta** (6.5 versus 8.5; $p < 0.0001$), el **Barthel previo** (90.5 versus 98.5; $p < 0.0001$) y **al alta** (45.2 versus 82.4; $p < 0.0001$), el **test del informador** (60.8 versus 53; $p < 0.0001$), el **SPQSM** (10.1 versus 16.6; $p < 0.0001$), y los parámetros bioquímicos **glucosa basal** (135 versus 119; $p = 0.042$), **hematocrito basal** (41.6 versus 44.4; $p < 0.001$), **albúmina basal** (3.6 versus 3.9; $p < 0.0001$) y niveles plasmáticos de **vitamina E** (958 versus 1154; $p = 0.012$) (TABLA 17).

Al estratificar por edad el sexo femenino, no fumar, no beber, el grado de escolarización, el uso de antiagregantes y la presencia de aorta elongada en la radiografía de tórax pierden su significación.

TABLA 17. VARIABLES QUE SE ASOCIAN CON LA PRESENCIA DE DEMENCIA EN PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO.

variable	% pacientes		Odds Ratio (IC95%)	p‡
	Dementes (n= 61)	no dementes (n=148)		
Edad	77	65		<0.0001
<i>Sexo femenino</i>	65.6	39.5	2.8 (1.5-5.3)	0.0009
<i>No Beber</i>	72.1	51.7	2.4 (1.2-4.6)	0.007
<i>No fumar</i>	70.5	44.2	3 (1.6-5.7)	0.0007
<i>Escolarización</i>	96.7	75.7	9.3 (2.1-40.7)	0.002
Nefropatía	14.8	5.4	3 (1.1-8.2)	0.03
Incontinencia previa	29.5	10.2	3.7 (1.7-7.9)	0.0009
Enfermedad psiquiátrica	19.7	7.4	3 (1.2-7.3)	0.01
Crisis comiciales	8.2	2	4.3 (1-18)	0.05
Fibrilación auricular	26.2	8.2	4 (1.7-9)	0.0009
<i>Antiagregantes</i>	34.4	19.7	2.1 (1.1-4.1)	0.02
Ateromatosis aórtica	50	19	4.1 (2.1-7.9)	<0.0001
<i>Aorta elongada</i>	60	32.6	3.1 (1.6-5.8)	0.0006
Incontinencia ingreso	70.5	15	12.9 (6.3-26.3)	<0.0001
Hcto %	41.6	44.4		<0.001
Glucemia	135	119		0.04
Albúmina	3.6	3.9		<0.0001
Vitamina E	958	1154		0.01
E.canadiense ingreso	5.8	7.8		<0.0001
E.canadiense alta	6.5	8.5		<0.0001
Barthel previo	90.5	98.5		<0.0001
Barthel alta	45.2	82.4		<0.0001
SPQSM	10	16.6		<0.0001
Test informador previo	60.8	53		<0.0001

‡ t-test, Chi-cuadrado con test exacto de Fisher

En cursiva las variables cuya significación desaparece al ajustar por la edad.

No existe asociación entre la **localización** izquierda o derecha, o el **mecanismo** del ictus con la aparición de demencia en este subgrupo de pacientes, aunque hay una tendencia mayor a presentar demencia entre los pacientes con ictus embólico (11% versus 21.3%; OR 2.2 IC95% 0.9-4.9; p=0.05). Los pacientes con infartos múltiples tienen 2.4 veces (IC95% 1.2-4.6; p=0.006) más riesgo de demencia que los que tienen infarto único. (TABLA 18)

TABLA 18. CARACTERISTICAS DE LOS ICTUS ISQUÉMICOS EN PACIENTES CON/SIN DEMENCIA.

	Dementes (n= 61)	No dementes (n=148)	Odds Ratio (%95CI)	p¶
Mecanismo ictus			2.2 (0.9-4.9)	0.05
Trombótico	48 (78.7%)	131 (89%)		
Embólico	13 (21.3%)	16 (11%)		
Localización			1 (0.5-2)**	0.8
Izquierdo	32 (52.5%)	71 (48.3%)		
Derecho	22 (36.1%)	45 (30.6%)		
Vertebrobasilar	7 (11.5%)	30 (20.4%)		
Indeterminado	0	1 (0.7%)		
Tipo lesión			2.4 (1.2-4.6)***	0.006
UNICA				
Extensa	14 (23%)	26 (17.7%)		
Lacunar	9 (14.8%)	54 (36.7%)		
MULTIPLE				
Grueso vaso	9 (14.8%)	8 (5.4%)		
Pequeño vaso	24 (39.4%)	39 (26.5%)		

¶Chi-cuadrado, t-test

* Izquierdo versus derecho ** Lesión múltiple versus lesión única.

Las variables **neurorradiológicas** que se asociaron con la aparición de demencia fueron la presencia de **atrofia cerebral** (Odds Ratio 3.7 IC95% 1-13.5; $p=0.04$), así como el grado de la misma (Odds Ratio 2.4 IC95% 1.5-4; $p=0.006$), la presencia de **leucoaraiosis** (Odds Ratio 10.2 IC95% 3.5-29.6; $p<0.0001$), y su grado (Odds Ratio 2.1 IC95% 1.5-3; $p<0.0001$), la **atrofia del hipocampo derecho** (Odds Ratio 5.6 IC95% 2.3-13.8; $p=0.0002$), y del **hipocampo izquierdo** (Odds Ratio 6.1 IC95% 2.4-15.3; $p=0.0001$) el **área cerebral total** (140 en los dementes frente a 153 en los no dementes; $p<0.0001$), el tamaño del **tercer ventrículo** (7.2 versus 6; $p=0.01$) y la presencia de lesión en el **núcleo caudado** (Odds Ratio 4.4 IC95% 1.4-16.8; $p=0.03$). El **volumen lesional** es mayor en los pacientes con demencia (21.7 versus 10.1 cm^3 ; $p=0.01$); lo mismo que ocurre con el **tamaño de los ventrículos laterales** (29.2 versus 27.3; $p=0.07$) aunque en este caso la asociación no es significativa (TABLA 19).

TABLA 19. VARIABLES NEURORRADIOLÓGICAS QUE SE ASOCIAN CON LA DEMENCIA EN PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO.

variable	% pacientes		Odds Ratio (IC95%)	p‡
	Dementes (n= 35)	No dementes (n=90)		
Presencia atrofia cerebral	90.3	71.4	3.7 (1-13.5)	0.04
Presencia leucoaraiosis	83.9	33.8	10 (3.5-29.6)	<0.0001
Atrofia hipocampo izq	71	28.6	6.1 (2.4-15.3)	0.0001
Atrofia hipocampo dcho	67.7	27.3	5.6 (2.3-13.8)	0.0001
Lesión caudado	19.4	5.2	4.4 (1.4-16.8)	0.03
Tamaño ventrículos laterales	29.2	27.3		0.07
Tamaño tercer ventrículo	7.2	6		0.01
Area cerebral total (cm ²)	140	153		0.0001
Volumen total lesiones (cm ³)	21.7	10		0.01*

‡ t-test *U Mann-Whitney

4.1. Factores de Riesgo de Demencia estimados por Regresión Logística en el Grupo de pacientes con Ictus Isquémico.

Las variables que se asocian de forma independiente con la demencia en pacientes con ictus isquémicos son (TABLA 20): la **edad** (Odds Ratio 1.1 IC95% 1-1.2; p= 0.0005), el antecedente de **nefropatía** (Odds Ratio 9.6, IC95% 1.6-55.3; p=0.01), **patología psiquiátrica** (Odds Ratio 3.9, IC95% 1-14.9; p=0.04), de **fibrilación auricular** (Odds Ratio 4.6, IC95% 1.2-17.5; p=0.02), y de **crisis comiciales** (Odds Ratio 29 IC95% 2-417; p= 0.01), la **escala canadiense al alta** (Odds Ratio 0.5 IC95% 0,4-0,6; p<0.0001), el **test del informador previo** (Odds Ratio 1.2 IC95% 1.1-1.4; p<0.0001), y la **albúmina** (Odds Ratio 0.3 IC95% 0.09-1; p=0.05)

Este modelo tiene un poder de predicción del 85.4%, con una sensibilidad del 84% y una especificidad del 89% cuando el valor de corte es 0.24 (prevalencia de demencia tras ictus isquémico en nuestra serie), e incluye a 185 pacientes en los que se dispone de todos los datos.

TABLA 20. PREDICTORES INDEPENDIENTES DE DEMENCIA EN PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICOS. Resultados del análisis de regresión logística (MODELO II*).

VARIABLE	P	Odds Ratio	95% Intervalo Confianza	
			Límite inferior	Límite superior
Edad	0.0005	1.1	1	1.2
A. psiquiátricos	0.04	3.9	1	14.9
Nefropatía	0.01	9.6	1.7	55.3
Fibrilación auricular	0.02	4.6	1.2	17.5
Crisis comiciales	0.01	29	2	417
Albúmina	0.05	0.3	0.1	0.9
Test del Informador	<0.0001	1.2	1.1	1.4
E. canadiense alta	<0.0001	0.5	0.4	0.6

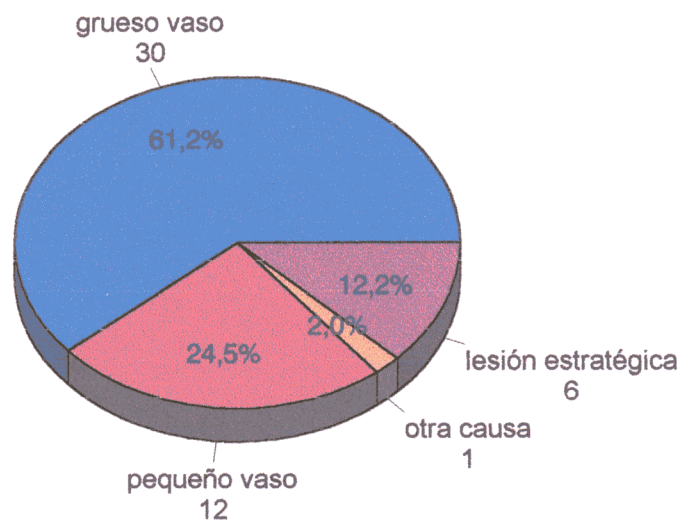
*n=185 casos

Las siguientes variables fueron incluidas en el análisis: edad, antecedentes de fibrilación auricular, enfermedad psiquiátrica, crisis o nefropatía, incontinencia en el ingreso, presencia de ateroma aórtico calcificado en la radiografía de tórax, puntuaciones en escala canadiense al ingreso y al alta, Barthel al ingreso y al alta, test del informador, niveles de glucemia basales, hematocrito y albúmina

5. MODELO III: PACIENTES SIN DEMENCIA PREVIA.

En este tercer análisis se excluyeron los pacientes con demencia previa al ictus (25 casos) y se compararon los pacientes diagnosticados de **Demencia Postictus** (n=50) con los no dementes (n=176). De los 50 pacientes con **Demencia Postictus** 45 (90%) fueron diagnosticados de Demencia Vascular probable y 5 (10%) de Demencia Vascular posible según los criterios de NINDS-AIREN. El tipo de lesión vascular fue de grueso vaso en 30 (60%), 12 de pequeño vaso (24.5%), 6 de lesión estratégica (12%), y 1 de otra causa (2% respectivamente). El grado de demencia según los criterios CDR fue leve en 18 casos (36%), 12 moderada (22%) y 20 severa (42%). (FIGURA 9)

FIGURA 9. TIPO DE LESIÓN VASCULAR



La **prevalencia** de demencia fue del 22% (50/251). La **edad** (65.4 años en los no dementes versus 76.9 en los dementes; $p < 0.0001$) se relaciona con la aparición de demencia a los 3 meses. Las siguientes variables también se asocian con la demencia en el análisis bivariante: el **sexo femenino** (Odds Ratio 2.7 IC95% 1.4-5.2; $p = 0.02$), la ingesta de **fármacos** (Odds Ratio 2.5 IC95% 1.1-5.7; $p = 0.02$), **no fumar** (Odds Ratio 2.5 IC95% 1.3-4.9; $p = 0.005$), **beber** (Odds Ratio 0.47 IC95% 0.2-0.9; $p = 0.03$), un nivel de **escolarización** inferior a 8 años (Odds Ratio 5.3 IC95% 1.5-17.9; $p = 0.007$), la **incontinencia previa** (Odds Ratio 2.7 IC95% 1.2-6.2; $p = 0.02$), antecedentes de

cardiopatía (Odds Ratio 2.30 IC95% 1.18-4.46; $p=0.01$), la **ateromatosis aórtica** (Odds Ratio 3.3 IC95% 1.6-6.6; $p=0.0006$), la **aorta elongada** (Odds Ratio 3.2 IC95% 1.6-6.3; $p=0.0006$), el **Barthel previo** (93.5 versus 98.5; $p=0.03$), el **hematocrito basal** (42 versus 44; $p=0.008$) , el **colesterol basal** (206 versus 225; $p=0.01$) y los **triglicéridos basales** (124 versus 150; $p=0.03$) aunque el efecto se pierde en todas ellas al ajustar por la edad (TABLA 21).

TABLA 21. VARIABLES ASOCIADAS A LA DEMENCIA POSTICTUS EN LOS PACIENTES SIN DEMENCIA PREVIA.

variable	% pacientes		Odds Ratio (IC95%)	p*
	Dementes (n= 50)	No dementes (n=176)		
Edad (años)	76.9	65.4		<0.0001
<i>Sexo femenino</i>	63	39	2.7 (1.4-5.2)	0.02
<i>Bebedores</i>	30.6	48	0.4 (0.2-0.9)	0.03
<i>No fumar</i>	67.3	44.6	2.5 (1.3-4.9)	0.005
<i>Escolarización</i>	94	74.3	5.3 (1.6-17.9)	0.007
<i>Incontinencia previa</i>	22	9	2.7 (1.2-6.2)	0.02
Crisis comiciales	8.2	1.7	5 (1.1-23.5)	0.03
Nefropatía	20.4	6.3	3.8 (1.51-9.6)	0.04
Valvulopatía mitral	16	4.6	4 (1.4-11.4)	0.008
Fibrilación auricular	33	8	5.6 (2.5-12.5)	<0.0001
<i>Cardiopatía</i>	43	24.6	2.3 (1.2-4.5)	0.01
<i>Ateromatosis aórtica</i>	48	21	3.3 (1.7-6.6)	0.0006
<i>Aorta elongada</i>	62	33	3.2 (1.6-6.4)	0.0006
Incontinencia ingreso	71.4	15.4	13.7 (6.5-28.8)	<0.0001
Hcto %	42	44		0.008
<i>Colesterol</i>	206	225		0.01
<i>Triglicéridos</i>	124	150		0.03
Glucemia	141	119		0.03
Albúmina	3.5	3.8		<0.0001
E.canadiense ingreso	5.2	7.6		<0.0001
E.canadiense alta	6.1	8.5		<0.0001
<i>Barthel previo</i>	93.7	98.5		0.03
Barthel alta	42.7	80.7		<0.0001
SPQSM	10.3	16.3		<0.0001
Test informador previo	55.5	52.9		0.03

*t-test, Chi-cuadrado con test exacto de Fisher

En cursiva las variables cuya significación desaparece al ajustar por la edad.

Los antecedentes de **nefropatía** (Odds Ratio 3.8 IC95% 1.5-9.6; $p=0.04$), de **crisis comiciales** (Odds Ratio 5 IC95% 1.1-23.5; $p=0.03$), de **fibrilación auricular** (Odds Ratio 5.6 IC95% 2.5-12.5; $p<0.0001$), de **valvulopatía mitral** (Odds Ratio 4 IC95% 1.44-11.4; $p=0.008$), la **incontinencia durante el ingreso** (Odds Ratio 13.7 IC95% 6.5-28.81; $p<0.0001$), el **Barthel al alta** (42.7 versus 80.7; $p<0.0001$), la **escala canadiense al ingreso** (5.2 versus 7.6; $p<0.0001$), la **escala canadiense al alta** (6.1 versus 8.4; $p<0.0001$), el **SPQSM** (10.3 versus 16.3; $p<0.0001$), el **test del informador previo** (55.4 versus 52.9; $p=0.03$), la **glucemia basal** (141 versus 119; $p=0.03$) y la **albúmina basal** (3.5 versus 3.9; $p<0.0001$) se relacionan con la demencia después de ajustar por la edad (TABLA 22).

Las **variables de la TAC** que se asocian con la demencia son la presencia de **leucoaraiosis** (Odds Ratio 4 IC95% 1,5-10.6; $p=0,005$) y su **grado** (Odds Ratio 1,62 IC95% 1.14-2.29; $p=0.005$), la **atrofia del hipocampo derecho** (Odds Ratio 4 IC95% 1.6-10.4; $p=0,003$) y del **izquierdo** (Odds Ratio 4.3 IC95% 1.6-10.9; $p=0.003$), el **área cerebral total** (143.5 versus 153.6 cm^2 ; $p=0,001$) y el **volumen total de lesiones** (28 versus 10.7 cm^2 ; $p=0.004$). (TABLAS 22 y 23)

TABLA 22. VARIABLES NEURORRADIOLÓGICAS EN LOS PACIENTES SIN DEMENCIA PREVIA

variable	% pacientes		Odds Ratio (IC95%)	p‡
	Dementes (n= 24)	No dementes (n=94)		
Presencia leucoaraiosis	70.8	37.6	4 (1.5-10.6)	0.005
Atrofia hipocampo izq	66.7	32.3	4.2 (1.6-10.9)	0.003
Atrofia hipocampo dcho	62.5	29	4 (1.6-10.42)	0.003
Area cerebral total (cm^2)	143.5	153.6		0.001
Volumen total lesiones (cm^3)	28	10.7		0.004*

‡ t-test *U Mann-Whitney

El **mecanismo del ictus** (los ictus embólicos tienen 3.4 veces (IC95% 1.4-7; $p=0.004$) más riesgo de demencia que los ictus trombóticos) se relaciona con la aparición de demencia tras ictus. Sin embargo la localización, el tipo de ictus y el tipo de lesión no mostraron diferencias en los dos grupos de pacientes (con y sin demencia)

TABLA 23. CARACTERISTICAS DE LOS ICTUS EN LOS PACIENTES SIN DEMENCIA PREVIA.

	Dementes (n= 50)	No dementes (n=176)	Odds Ratio (%95CI)	p¶
Mecanismo ictus		3.4 (1.4-7)		0.004
Trombótico	36 (73.5%)	157 (89.7%)		
Embólico	13 (26.5%)	18 (10.3%)		
Localización			1 (0.5-1.9)*	0.97
Izquierdo	26 (53.1%)	79 (45.1%)		
Derecho	20 (40.8%)	60 (34.3%)		
Vertebrobasilar	2 (4%)	35 (20%)		
Indeterminado	1 (2%)	1 (0.6%)		
Tipo ictus			0.9 (0.3-2.5)**	0.9
Isquémico	41 (83.7%)	147 (84%)		
Hemorrágico	6 (12.1%)	21 (12%)		
Indeterminado	2 (4%)	7 (4%)		
Tipo lesión			1.7 (0.9-3.4)***	0.09
UNICA				
Extensa	15 (30.6%)	38 (21.7%)		
Lacunar	9 (18.4%)	61 (34.9%)		
MULTIPLE				
Grueso vaso	12 (24.5%)	40 (22.9%)		
Pequeño vaso	9 (18.4%)	9 (5.1%)		

¶Chi-cuadrado, t-test

* Izquierdo versus derecho ** Isquémico versus hemorrágico *** Lesión múltiple versus lesión única

5.1. Factores de Riesgo de Demencia estimados por Regresión Logística en el Grupo de pacientes sin Demencia previa.

En el **MODELO III** se incluyeron 191 casos en los que se disponía de todos los datos. Las variables que se asociaron de forma independiente con la demencia fueron: la **edad** (Odds Ratio 1.1 IC95% 1.1-1.2; p=0.001), el antecedente de **fibrilación auricular** (Odds Ratio 3.5 IC95% 1.2-12.5; p=0.03), de **nefropatía** (Odds Ratio 5.3 IC95% 1.1-25; p=0.03), **crisis comiciales** (Odds Ratio 26 IC95% 1.9-351; p=0.009) el **test del informador previo** (Odds Ratio 1.1 IC95% 1-1.3; p=0.04), la **escala canadiense al alta** (Odds Ratio 0.5 IC95% 0.4-0.7; p=0.0005), y los niveles de **albúmina** (Odds Ratio 0.2 IC95% 0.1-0.8; p=0.02) (TABLA 24).

El modelo predecía la demencia con un nivel de confianza del 82%, con una especificidad mayor del 81% y una sensibilidad del 83%, con el valor de corte de 0.22 (prevalencia de Demencia Postictus)

**TABLA 24. PREDICTORES INDEPENDIENTES DE DEMENCIA POSTICTUS.
Resultados del análisis de regresión logística. (MODELO III*).**

VARIABLE	P	Odds Ratio	95% Intervalo Confianza	
			Límite inferior	Límite superior
Edad	0.001	1.1	1	1.1
Fibrilación auricular	0.03	3.5	1.1	12.5
Nefropatía	0.03	5.3	1.1	25
Crisis comiciales	0.009	26	1.9	351
Albúmina	0.02	0.2	0.1	0.8
Test informador	0.04	1.1	1	1.3
E. canadiense alta	0.0005	0.5	0.4	0.7

*n=195 casos

Las siguientes variables fueron incluidas en el análisis: edad, antecedentes de fibrilación auricular, crisis o nefropatía, incontinencia previa, puntuaciones en escala canadiense al ingreso y alta, Barthel al ingreso y al alta, test del informador, niveles de glucemia basales, hematocrito y de albúmina.

6. MODELO IV: PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO Y SIN DEMENCIA PREVIA.

En una última aproximación, **MODELO IV**, se analizaron los pacientes con ictus isquémico que no tenían demencia en el momento del ictus. De los 251 pacientes examinados a los 3 meses 190 cumplían estos criterios. Cuarenta y dos de ellos (22.1%) fueron diagnosticados de Demencia Postictus.

Además de la **edad** (76.5 años de los dementes frente a 65.2 en los no dementes; $p < 0.0001$) se asociaron con la presencia de demencia las siguientes variables: el **sexo femenino** (Odds Ratio 2.4 IC95% 1.2-4.9; $p = 0.01$), **no fumar** (Odds Ratio 2.4 IC95% 1.2-5; $p = 0.01$), una **escolarización** inferior a 8 años (Odds Ratio 6.1 IC95% 1.4-27; $p = 0.01$), los antecedentes personales de **crisis comiciales** (Odds Ratio 5 IC95% 1.1-23; $p = 0.03$), **nefropatía** (Odds Ratio 3.4 IC95% 1.2-10.3; $p = 0.02$) y **fibrilación auricular** (Odds Ratio 5 IC95% 2.1-12; $p = 0.0003$), la **incontinencia previa** (Odds Ratio 2.7 IC95% 1.1-6.7; $p = 0.02$), la presencia de **aorta elongada** (Odds Ratio 3.6 IC95% 1.7-7.5; $p = 0.0005$), y **ateroma aórtico** (Odds Ratio 3.9 IC95% 1.8-8.3; $p = 0.0003$) en la radiografía de tórax, la **escala canadiense** en el ingreso (5.3 en los pacientes que se diagnostican de demencia a los 3 meses versus 7.7 en los que no; $p < 0.0001$) y en el alta (6.2 versus 8.5; $p < 0.0001$), el **Barthel previo** (94.8 versus 98.5; $p = 0.009$) y el **Barthel al alta** (43.7 versus 82; $p < 0.0001$), el **SPQSM** (10.5 versus 16.5; $p < 0.0001$), la **incontinencia durante el ingreso** (Odds Ratio 10.8 IC95% 4.9-23 $p < 0.0001$), el **hematocrito** (42 versus 44.4; $p = 0.003$), la **albúmina** (3.6 versus 3.9; $p < 0.001$) y la **glucemia** (138 versus 119; $p = 0.0001$) basales. El **test del informador** referido al estado del paciente previo al ictus está próximo a la significación estadística, pero sin alcanzarla (55 versus 52; $p = 0.06$). (TABLA 25)

Al estratificar por edad el sexo, no fumar, la incontinencia previa, la aorta elongada y el nivel de escolarización pierden su significación.

TABLA 25. VARIABLES QUE SE ASOCIAN CON LA PRESENCIA DE DEMENCIA EN PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO Y SIN DEMENCIA PREVIA.

variable	% pacientes		Odds Ratio (IC95%)	p*
	dementes (n= 42)	no dementes (n=148)		
Edad (años)	76.5	65.2		<0.0001
<i>Sexo femenino</i>	62	40	2.4 (1.3-4.9)	0.01
<i>No fumar</i>	66.7	44.6	2.4 (1.2-5)	0.01
<i>Escolarización</i>	95	76	6.1 (1.4-27)	0.01
<i>Incontinencia previa</i>	23.8	10.2	2.7 (1.1-6.7)	0.02
Crisis comiciales	9.5	2	5 (1.1-23)	0.03
Nefropatía	16.7	5.4	3.4 (1.2-10.3)	0.02
Fibrilación auricular	31.7	8.2	5 (2.1-12)	0.0003
Ateromatosis aórtica	48.8	19.6	3.9 (1.8-8.3)	0.0003
<i>Aorta elongada</i>	62.5	32.6	3.6 (1.7-7.5)	0.0005
Incontinencia ingreso	68.3	15	10.8 (4.9-23)	<0.0001
Hcto %	42	44		0.009
Glucemia	138	119		0.0001
Albúmina	3.6	3.9		0.0001
E.canadiense ingreso	5.4	7.7		<0.0001
E.canadiense alta	6.2	8.5		<0.0001
<i>Barthel previo</i>	94.7	98.5		<0.0001
Barthel alta	43.1	82		<0.0001
SPQSM	10.5	16.5		<0.0001
Test informador previo	55	52		0.06

* t-test, Chi-cuadrado con test exacto de Fisher

En cursiva las variables cuya significación desaparece al ajustar por la edad.

Las **lesiones múltiples** son más frecuentes que las únicas entre los pacientes con demencia, aunque sin llegar a alcanzar la significación estadística (Odds Ratio 1.9 IC95% 0.9-4.7; p=0.07). El **mecanismo embolígeno** se asocia con la demencia en este subgrupo de pacientes (Odds Ratio 2.5 IC95% 1.1-6.2; p=0.03). El resto de las características de los ictus no difieren en ambos grupos de pacientes. (TABLA 26).

TABLA 26. CARACTERISTICAS DE LOS ICTUS ISQUÉMICOS EN PACIENTES SIN DEMENCIA PREVIA.

	Dementes (n=42)	No dementes (n=148)	Odds Ratio (%95CI)	p¶
Mecanismo ictus			2.5 (1.1-6.2)	0.03
Trombótico	31 (75.6%)	131(89%)		
Embólico	10 (24.4%)	16 (11%)		
Localización			1.2(0.5-2.7)*	0.7
Izquierdo	22 (53.7%)	71 (48.3%)		
Derecho	17 (41.5%)	45 (30.6%)		
Vertebrobasilar	2 (4.9%)	30 (20.4%)		
Indeterminado		1 (0.7%)		
Tipo lesión			1.9(0.9-4.7)**	0.09
UNICA				
Extensa	11 (26.8%)	26 (17.7%)		
Lacunar	7 (17.1%)	54 (36.7%)		
MULTIPLE				
Grueso vaso	9 (22%)	8 (5.4%)		
Pequeño vaso	12 (28.3%)	39 (26.5%)		

¶Chi-cuadrado, t-test

* Izquierdo versus derecho ** Lesión múltiple versus lesión única

Las variables de la TAC que se asocian (TABLA 27) con demencia en estos pacientes son: la presencia de **leucoaraiosis** (Odds Ratio 6.6 IC95% 2.2-20.1; p=0.001), y su grado (Odds Ratio 1.8 IC95% 1.2-2.6; p=0.002), el grado de **atrofia cerebral** (Odds Ratio 1.7 IC95% 1-2.9; p=0.02), el **área cerebral total** (143 versus 153 cm²; p=0.001), la presencia de **atrofia del hipocampo derecho** (Odds Ratio 4.6 IC95% 1.7-12.7; p=0.002) y del **izquierdo** (Odds Ratio 5.3 IC95% 1.9-14.9; p=0.001), y el **volumen total de lesiones** (25.3 versus 10.2 cm²; p=0.04).

TABLA 27. VARIABLES NEURORRADIOLÓGICAS QUE SE ASOCIAN CON LA DEMENCIA EN PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICOS Y SIN DEMENCIA PREVIA.

variable	% pacientes		Odds Ratio (IC95%)	p‡
	Dementes (n= 23)	No dementes (n=78)		
Presencia leucoaraiosis	77.3	33.8	6.6 (2.2 20.1)	0.007
Presencia atrofia cerebral	85.2	68.4	1.7 (1.2-2.6)	0.02
Atrofia hipocampo izq	68.2	28.6	5.3 1.9-14.9	0.001
Atrofia hipocampo dcho	63.6	27.3	4.6 1.7-12.7	0.002
Lesión caudado	18.2	5.2	4 (0.9.17.7)	0.06
Area cerebral total (cm ²)	143	153		0.001
Volumen total lesiones (cm ³)	25.3	10.2		0.04*

‡ t-test * U Mann Whitney

La presencia de lesión en **núcleo caudado** (Odds Ratio 4 IC95% 0.9-17.7; $p=0.06$) se asocia casi significativamente con la presencia de demencia. El resto de las variables neurorradiológicas no mostraron diferencias significativas entre los pacientes con diagnóstico de Demencia Postictus y sin ella.

6.1. Factores de Riesgo de Demencia estimados por Regresión Logística en el grupo de pacientes con Ictus Isquémico y sin Demencia previa.

De los 190 pacientes con ictus isquémicos y sin demencia previa, 173 pudieron ser introducidos en el análisis de regresión múltiple por disponer de todos los datos. En este modelo la aparición de demencia depende de las siguientes variables: **edad** (Odds Ratio 1.1 IC95% 1.03-1.2; $p= 0.001$), los antecedentes de **nefropatía** (Odds Ratio 9.4 IC95% 1.6-53; $p=0.01$), **crisis comiciales** (Odds Ratio 25.4 IC95% 2-333; $p=0.01$) y **fibrilación auricular** (Odds Ratio 4.2 IC95% 1.6-16; $p= 0.03$), la **escala canadiense al alta** (Odds Ratio 0.5 IC95% 0.4-0.7; $p<0.0001$), el **test del informador** (Odds Ratio 1.2 IC95% 1.02-1.3; $p=0.03$) y los niveles de **albúmina** (Odds Ratio 0.2 IC95% 0.1-0.7; $p=0.01$). (TABLA 28)

TABLA 28. PREDICTORES INDEPENDIENTES DE DEMENCIA EN PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO Y SIN DEMENCIA PREVIA. Resultados del análisis de regresión logística. (MODELO IV).

VARIABLE	p	Odds Ratio	95% Intervalo Confianza	
			Límite inferior	Límite superior
Edad	0.001	1.1	1.03	1.2
Nefropatía	0.01	9.4	1.6	53
Fibrilación auricular	0.007	4.2	1.2	16
Crisis comiciales	0.01	25.4	2	333
Albúmina	0.01	0.2	0.1	0.7
E. Canadiense alta	<0.0001	0.5	0.4	0.7
Test informador	0.03	1.2	1.02	1.3

*n= 173 pacientes

#Las variables incluidas en el modelo de regresión logística fueron edad, antecedentes de fibrilación auricular, crisis o nefropatía, presencia de ateroma aórtico calcificado en la radiografía de tórax, puntuaciones en escala canadiense al alta, Barthel al alta, test del informador, niveles de glucemia basales, hematocrito y de albúmina

Este modelo tiene un poder de predicción del 84%, con una sensibilidad del 87% y una especificidad de 83.2% cuando el valor de corte elegido es 0.22 (prevalencia de demencia en este subgrupo de pacientes).

En la TABLA 29 se presentan las variables que se asocian a la demencia en los diferentes modelos estudiados (Odds Ratio de los modelos de Regresión Logística con intervalo de confianza del 95%). La edad se ha dicotomizado utilizando como punto de corte la media de edad de los pacientes estudiados en cada subgrupo. El test del informador se ha estratificado en grupos de 5 en 5.

TABLA 29. COMPARACIÓN DE LOS DIFERENTES MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA; VARIABLES CLÍNICAS.

	Grupo total	Ictus isquémicos	Pacientes sin demencia previa	Ictus isquémicos sin demencia previa
<i>Características del modelo</i>				
Número de Casos	214	185	207	173
Porcentaje de varianza	85	85	82	84
Sensibilidad (%)	86	84	83	87
Especificidad (%)	85	89	81	83
Valor de corte	0.3	0.24	0.22	0.22
<i>Variables predictoras</i>				
Edad ^β	3.6 (1.5-8.9)	3.5 (1.3-9.4)	5 (1.8-13)	4. (1.3-12)
F. Auricular	3.3 (1.1-10)	4.6 (1.4-15)	3.6 (1.1-11)	4.8 (1.4-16)
Nefropatía	4.2 (1.1-16)	6.3 (1.3-30)	5.2 (1.2-22)	7.6 (1.5-37)
Crisis comiciales	19 (2.4-157)	20 (2-181)	26 (3-224)	22 (2.4-213)
A. Psiquiátricos	3.4 (1.1-10)	3.3 (0.9-11.6)*		
Albúmina	0.2 (0.1-0.7)	0.2 (0.1-0.8)	0.2 (0.1-0.6)	0.2 (0.1-0.7)
E. Canadiense alta	0.5 (0.4-0.6)	0.5 (0.4-0.6)	0.5 (0.4-0.6)	0.5 (0.4-0.6)
Test informador ^δ	3.4 (2-6)	3.6 (2.1-6.3)	2.3 (1.1-4.6)	2.4 (1.2-5)

^β la variable edad está dicotomizada utilizando como punto de corte la mediana de los pacientes estudiados

^δ estratificado en puntuaciones de 5 en 5.

* $p=0.057$

7. MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA DE LAS VARIABLES NEURORRADIOLÓGICAS PREDICTORAS DE DEMENCIA.

En el **MODELO V** se incluyeron aquellas variables neurorradiológicas que se habían relacionado con la demencia en el análisis bivalente en el grupo total, o que estuvieran próximas a la significación ($p < 0.1$): variables relacionadas con *lesión vascular* (volumen lesional hemisférico izquierdo, occipital derecho, frontal derecho, volumen lesional total, grado de leucoaraiosis) y variables presumiblemente relacionadas con enfermedad *neurodegenerativa previa* (grado de atrofia cerebral, tamaño de los ventrículos laterales y tercer ventrículo, grado de atrofia temporomesial y el área cerebral total) (TABLA 30).

TABLA 30. VARIABLES NEURORRADIOLÓGICAS PREDICTORAS INDEPENDIENTES DE DEMENCIA. GRUPO TOTAL (MODELO V*).

VARIABLE	P	Odds Ratio	95% Intervalo Confianza	
			Límite inferior	Límite superior
Leucoaraiosis	0.04	1.5	1.1	2.2
Volumen lesión ^o	0.002	7.4	2.8	10
Area cerebral total	0.008	0.9	0.8	0.9
Atrofia temporomesial izq	0.008	4.3	1.8	11

*n=127

Las siguientes variables fueron incluidas en el análisis: grado de leucoaraiosis, grado de atrofia del hipocampo derecho e izquierdo, volumen total de lesión y hemisférico izquierdo, número total de lesiones, área cerebral, lesión en el núcleo caudado

^oLa variable volumen lesional ha sido dicotomizada usando como corte la media del volumen de lesión de los pacientes estudiados.

Las variables que mantuvieron la significación en el análisis multivariante fueron: **leucoaraiosis** (Odds Ratio 1.5 IC95% 1.1-2.2; $p=0.04$), **volumen lesión** (Odds Ratio 7.4 IC95% 2.8-10; $p=0.002$), **área cerebral** (Odds Ratio 0.9 IC95% 0.8-0.9; $p=0.008$) **atrofia del hipocampo izquierdo** (Odds Ratio 4.3 IC95% 1.8-11; $p=0.008$); predicción del modelo del 83%, usando 0.3 como valor de corte (TABLA 29).

En el **MODELO VI** que incluye sólo a los pacientes con Demencia Postictus (se excluyen los 25 pacientes que ya tenían demencia en el momento del ictus) las variables que se asociaron de forma independiente con la demencia fueron: el **área cerebral total** (Odds Ratio 0.9 IC95% 0.8-0.9; $p=0.007$), el grado de **atrofia temporomesial**

izquierdo (Odds Ratio 3.9 IC95% 1.6-9.6; $p=0.002$) y el volumen de lesión total (Odds Ratio 6.1 IC95% 1.8-20; $p=0.003$). El modelo tiene una precisión global del 80% utilizando como valor de corte 0.2 (prevalencia de demencia) (TABLA 31).

TABLA 31. VARIABLES NEURORRADIOLÓGICAS PREDICTORAS INDEPENDIENTES DE DEMENCIA. DEMENCIA POSTICTUS (MODELO VI*).

VARIABLE	P	Odds Ratio	95% Intervalo Confianza	
			Límite inferior	Límite superior
Volumen lesión ^o	0.009	6.1	1.8	20
Atrofia temporomesial izq	0.002	3.9	1.6	9.6
Area cerebral total	0.007	0.9	0.8	0.9

*n=116

Las siguientes variables fueron incluidas en el análisis: grado de leucoaraiosis, grado de atrofia del hipocampo derecho e izquierdo, volumen total de lesión, número total de lesiones, área cerebral, lesión en el núcleo caudado

^oLa variable volumen lesional ha sido dicotomizada usando como corte la media del volumen de lesión de los pacientes estudiados.

En el MODELO VII se estudiaron sólo los pacientes con ictus isquémicos. Las variables que se asociaron de forma independiente a la demencia fueron: el volumen total de lesión (Odds Ratio 7.6 IC95% 1.8-32; $p=0.005$) atrofia temporomesial izquierda (Odds Ratio 4.8 IC95% 1.6-14; $p=0.003$) área cerebral total (Odds Ratio 0.9 IC95% 0.8-0.9; $p=0.03$), la lesión en el núcleo caudado (Odds Ratio 4.9 IC95% 0.99-25.3; $p=0.05$) y el grado de leucoaraiosis (Odds Ratio 1.6 IC95% 1.1-2.5; $p=0.01$), con un nivel de predicción del 81% (valor de corte 0.28). (TABLA 32)

TABLA 32. VARIABLES NEURORRADIOLÓGICAS PREDICTORES INDEPENDIENTES DE DEMENCIA. DEMENCIA EN ICTUS ISQUÉMICO (MODELO VII*)

VARIABLE	P	Odds Ratio	95% Intervalo Confianza	
			Límite inferior	Límite superior
Leucoaraiosis	0.02	1.6	1.1	2.5
Volumen lesión ^o	0.001	7.6	1.8	32
Lesión núcleo caudado	0.05	4.9	0.99	25.3
Atrofia temporomesial izq	0.002	4.8	1.6	14
Area cerebral	0.02	0.9	0.8	0.9

*n=107 pacientes

Las siguientes variables fueron incluidas en el análisis: grado de leucoaraiosis, grado de atrofia del hipocampo izquierdo, volumen total de lesión, volumen lesión hemisf izquierdo, área cerebral, lesión en el núcleo caudado

^oLa variable volumen lesional ha sido dicotomizada usando como corte la media del volumen de lesión de los pacientes estudiados.

En el MODELO VIII se incluyeron los pacientes con ictus isquémico que no tenían demencia en el momento del ictus. El volumen total de lesión (Odds Ratio 8.3 IC95% 1.9-35.8; $p=0.004$), el área cerebral total (Odds Ratio 0.9 IC95% 0.8-0.9; $p=0.02$) y el grado de atrofia temporomesial izquierdo (Odds Ratio 5.1 IC95% 1.6-15.7; $p=0.004$) se asociaron con la aparición de demencia en el análisis de regresión múltiple con un nivel de predicción del 80%, cuando el valor de corte era 0.22 (prevalencia de la demencia) (TABLA 33)

TABLA 33. VARIABLES NEURORRADIOLÓGICAS PREDICTORES INDEPENDIENTES DE DEMENCIA EN ICTUS ISQUÉMICO SIN DEMENCIA PREVIA(MODELO VIII*).

VARIABLE	P	Odds Ratio	95% Intervalo Confianza	
			Límite inferior	Límite superior
Volumen lesión ^a	0.004	8.3	1.9	35.8
Area cerebral	0.02	0.9	0.8	0.9
Atrofia temporomesial izq	0.004	5.1	1.6	15.7

*n=98

Las siguientes variables fueron incluidas en el análisis: grado de leucoaraiosis, grado de atrofia del hipocampo derecho e izquierdo, volumen total de lesión, número total de lesiones, área cerebral, lesión en el núcleo caudado

^aLa variable volumen lesional ha sido dicotomizada usando como corte la media del volumen de lesión de los pacientes estudiados.

En la TABLA 34 se comparan los diferentes resultados de los modelos de Regresión Logística estudiados con las variables neurorradiológicas, con los Odds Ratio (intervalos de confianza del 95%) obtenidos en cada uno de los modelos.

TABLA 34. COMPARACIÓN DE LOS DIFERENTES MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA; VARIABLES NEURORRADIOLÓGICAS.

	Grupo total	Ictus isquémico	Pacientes sin demencia previa	Ictus isquémico sin demencia previa
<i>Características del modelo</i>				
Número casos	127	107	116	98
Porcentaje de varianza	83	81	80	80
Sensibilidad	85	80	80	79
Especificidad	79	83	78	79
Valor de Corte	0.3	0.28	0.2	0.22
<i>Variables predictoras</i>				
Leucoaraiosis	1.5 (1.1-2.2)	1.6 (1.1-2.5)		
Volumen lesión ^o	7.4 (2.8-10)	7.6 (1.8-32)	6.1 (1.8-20)	8.3 (1.9-35.8)
Area cerebral total	0.9 (0.8-0.9)	0.9 (0.8-0.9)	0.9 (0.8-0.9)	0.9 (0.8-0.9)
Atrofia temporomesial izq	4.3 (1.8-11)	4.8 (1.6-14)	3.9 (1.6-9.6)	5.1 (1.6-15.7)

^oLa variable volumen lesional total ha sido dicotomizada usando como corte la media del volumen de lesión de los pacientes estudiados.

8. MODELO FINAL.

En una última aproximación (MODELO IX) se incluyeron en el modelo de regresión logística variables **clínicas, analíticas y neurorradiológicas**. Se analizaron exclusivamente los pacientes que no tenían demencia en el momento del ictus y que habían sido estudiados con una TC protocolizada, y cuyos datos eran completos (130 casos), con el fin de establecer un modelo predictor de demencia más amplio. Las variables incluidas fueron: edad, antecedente de nefropatía, crisis comicial, enfermedad psiquiátrica, fibrilación auricular, hematocrito, glucosa basal, albúmina, test informador, escala canadiense al ingreso y al alta, Barthel al ingreso y al alta, leucoaraiosis, atrofia temporomesial izquierda y volumen de lesión.

Las variables que se asociaron con la aparición de demencia fueron: la **edad** (Odds Ratio 1.1 IC95% 1.01-1.2; $p=0.02$), la **atrofia temporomesial izquierda** (Odds Ratio 8.3 IC95% 2.1-32; $p=0.002$), la **fibrilación auricular** (Odds Ratio 6.4 IC95% 1.2-32; $p=0.02$), la **albúmina** (Odds Ratio 0.09 IC95% 0.01-0.07; $p=0.02$) y la **escala canadiense al alta** (Odds Ratio 0.4 IC95% 0.3-0.7; $p=0.02$)(TABLA 33).

El modelo tiene una precisión del 85% con una sensibilidad y especificidad del 85% cuando se elige el punto de corte de 0.2 (prevalencia de demencia).

TABLA 33. FACTORES PREDICTORES DE DEMENCIA EN PACIENTES CON ICTUS.

VARIABLE	P	Odds Ratio	95% Intervalo Confianza	
			Límite inferior	Límite superior
Edad	0.01	1.1	1.09	1.2
Fibrilación auricular	0.02	6.4	1.2	32
Albúmina	0.09	0.02	0.01	0.07
E. Canadiense al alta	0.0002	0.4	0.3	0.7
Atrofia temporomesial izq	0.004	8.3	2.1	32

*n=130 casos

Las siguientes variables fueron incluidas en el análisis: edad, antecedente psiquiátrico, nefropatía, crisis comiciales, fibrilación auricular, aorta elongada, incontinencia previa; escala canadiense ingreso y alta, Barthel previo y alta, test informador; hematocrito, glucosa, albúmina; grado de leucoaraiosis, volumen total lesiones, grado atrofia hipocampo izquierdo

V. DISCUSION

La enfermedad cerebrovascular origina disfunción física y deterioro cognitivo en un número elevado de individuos, y se considera como una de las principales causas de morbimortalidad en los ancianos.^{1,5,6} Los pocos estudios que han examinado los déficits intelectuales producidos por los ictus se han realizado con metodologías muy diferentes^{21,157,161,164,166} pero todos ellos indican que la demencia asociada a ACV es más frecuente de lo que se había asumido con anterioridad. Por otro lado se considera que la demencia asociada a enfermedad cerebrovascular es una de las pocas que puede ser evitada, en la medida en que se apliquen los avances habidos en la prevención de los ictus. Por lo tanto el estudio del deterioro cognitivo después de un ictus está adquiriendo un significado especial; de ahí que en los últimos años el número de estudios aparecidos en esta línea haya ido en aumento. La identificación de *factores predictores de demencia tras el ictus*, especialmente aquellos que puedan ser modificados o tratados, abre un interesante campo en la investigación ya que quizá permita establecer estrategias que ayuden a prevenir su aparición.

Recientemente se ha resaltado la importancia de la asociación entre la patología neurodegenerativa y la enfermedad cerebrovascular,^{19,44,108} rescatándose el concepto de “demencia mixta” que se había ido abandonando. El hecho de que muchos pacientes con Demencia Postictus presentan deterioro cognitivo previo al evento vascular^{20,160,166,168,170,182} sugiere que con frecuencia la Demencia Postictus es la suma del efecto acumulativo de los cambios vasculares y degenerativos.

Este estudio se diseñó para determinar en una muestra hospitalaria la prevalencia de demencia tras ictus y previa al ictus, sus factores de riesgo principales y en varios subgrupos de pacientes, y el peso relativo de los indicadores de lesión cerebrovascular o degenerativa.

1. PREVALENCIA DE DEMENCIA.

Nuestros datos confirman los resultados de otros estudios^{21,157,160,161,164-166} que indicaban que la Demencia Postictus es una **secuela** frecuente de la enfermedad cerebrovascular aguda. Un 30% de los pacientes que tienen un ictus presentan demencia a los tres meses (75/251). Venticinco de estos 75 pacientes ya tenían demencia en el momento del accidente cerebrovascular. Las lesiones vasculares parecen ser responsables únicas de la demencia en el 71% (Demencia Vascular probable) de los casos mientras que en el 29% de los casos su presencia complica una enfermedad degenerativa (enfermedad de Alzheimer + ACV) que ya estaba presente.

Este estudio está realizado en pacientes **hospitalizados** lo cual puede introducir algún sesgo de selección previo al diagnóstico de ictus. Según algunos estudios realizados fuera de nuestro medio la mayoría de los pacientes con enfermedad cerebrovascular aguda son ingresados en un hospital, independientemente de la presencia o no de enfermedades coexistentes (incluyendo la demencia).^{21,169} Los pacientes que no acuden al hospital suelen ser pacientes con un ictus grave que fallecen en el domicilio o en el trayecto desde el mismo hasta el hospital,¹⁶⁹ lo cual no modificaría la prevalencia de Demencia Postictus. Sin embargo no existen estudios en nuestro medio que establezcan qué porcentaje de pacientes con un ictus acude a un servicio de Urgencias de un Hospital. Por este motivo no podemos saber hasta que punto esta serie es representativa de nuestra población. De los 349 pacientes que acudieron al Servicio de Urgencias del Hospital Severo Ochoa con un ictus establecido durante el periodo de tiempo de estudio fueron ingresados 335 (95.6%), y 316 fueron incluidos en el estudio. Once de los catorce pacientes no ingresados se incluyeron después de habernos puesto en comunicación telefónica con ellos y una vez que accedieron a participar. Esto supone que el 94% de los episodios de ictus que acudieron al hospital (327 casos de 349) formaron parte del Registro de Ictus. Esto excluye un sesgo de reclutamiento tras el diagnóstico de ictus

Por otro lado el **diagnóstico** de demencia en los pacientes con enfermedad cerebrovascular plantea serios problemas. Los criterios de diagnóstico clínico están puestos en entredicho y parece que la frecuencia de demencia puede variar considerablemente dependiendo de cuál de ellos se utilice.⁷⁷⁻⁸¹ En nuestra serie se utilizaron los criterios diagnósticos del DSM-IV para el diagnóstico de demencia y los

de NINDS-AIREN para su clasificación etiológica, que son bastante conservadores sin ser excesivamente estrictos, y que son los más utilizados actualmente. En otras series semejantes los criterios de demencia utilizados han sido el DSM-III,^{48,158,159,170} los criterios de NINDS-AIREN,¹⁵⁷ los ICD-10¹⁶⁶ o varios de ellos.⁷⁹ Según estudios realizados recientemente entre estos criterios hay diferencias en la estimación de la prevalencia de demencia, por lo tanto a la hora de comparar nuestros resultados con otras series esto debería ser tenido en cuenta. No obstante los resultados de otras series similares son bastante próximos a los obtenidos en nuestro trabajo.

El porcentaje de pacientes que presentan demencia a los 3 meses de haber tenido un ictus isquémico oscila entre el 31.8% de la serie de Pohjasvaara¹⁶⁴ y el 13.6% de Corsari,¹⁵⁷ pasando por un 26.3% en el trabajo de Tatemichi.²¹ En nuestro caso un 25% de los pacientes con ictus isquémicos se diagnostican de demencia. Estas diferencias comunicadas pueden ser debidas en gran medida a la metodología y a los criterios de inclusión. Corsari y cols,¹⁵⁷ por ejemplo, excluyen a pacientes con demencia o con un ictus previo, mientras que en la serie de Pohjasvaara,¹⁶⁴ en la de Tatemichi,²¹ o en el presente trabajo, los pacientes con ictus previo o con demencia en el momento del ictus son incluidos en el análisis. Inzitari¹⁶⁶ incluye también a pacientes con ictus hemorrágicos, pero excluye a los pacientes con Demencia Previa, y la evaluación y el diagnóstico de demencia se hace al año del ictus, de ahí que sus resultados (16.8%) no sean comparables a los de otras series.

En general parece que una cifra de alrededor del 25% es bastante indicativa de la prevalencia de demencia a los tres meses de un ictus isquémico. Esto significa que la demencia es una secuela importante y frecuente de los ictus, aunque probablemente la coexistencia de demencia e ictus en un paciente no es sólo debida a una relación causal: el ictus puede ser la causa de la demencia o coexistir con el deterioro cognitivo. También pueden contribuir al deterioro por un efecto aditivo: un ictus puede sobrepasar la capacidad compensatoria del cerebro, y hacer que se manifiesten condiciones que existían previamente.²¹⁰

Incluimos en nuestro registro todos los ictus, independientemente de su tipo o de si era el primer episodio o no, con el fin de evitar sesgos de selección. Hemos analizado por separado los ictus isquémicos y los debidos a hemorragia intracerebral porque los mecanismos etiopatogénicos y su relación con la génesis de deterioro mental podrían ser

diferentes. Por ejemplo, la angiopatía amiloide, que aparece típicamente en los pacientes con demencia degenerativa puede producir hemorragia cerebral, por lo que en los ictus hemorrágicos podría ser mayor la prevalencia de Demencia Previa o Demencia Mixta. No hemos encontrado relación entre la aparición de demencia y el tipo de ictus **isquémico o hemorrágico**, lo que coincide con los estudios previos que han incluido ambos tipos de ictus.¹⁶⁶⁻¹⁶⁸ Tampoco es más frecuente la Demencia Previa en los pacientes que tienen ictus hemorrágico, ni estos pacientes se diagnostican con más frecuencia de Demencia mixta.

2. DEMENCIA PREVIA.

La prevalencia de **Demencia Previa** en nuestra serie es del 10.3% (26 de 251 pacientes) lo cual es congruente con lo comunicado^{164,170} en trabajos similares, en los que la prevalencia oscila entre 9-12%. En los trabajos de Columbia¹⁷⁰ y Helsinki¹⁶⁴ los diagnósticos de Demencia Previa se realizaron sobre el grupo de pacientes que pudo ser analizado a los 3 meses, de forma que los pacientes con Demencia Previa que fallecen antes de los 3 meses no son incluidos. Los datos ofrecidos por Hénon *et al*¹⁶⁸ se refieren al grupo total de pacientes que tienen un ictus de forma que su prevalencia es algo mayor (16.3%), y similar a la de nuestra serie si consideramos al grupo total de pacientes (49/327, 15%).

Hemos encontrado relación entre la diabetes y la presencia de Demencia Previa. La asociación de la demencia y la diabetes no está totalmente aclarada. Mientras la relación entre Demencia Vasculare y diabetes^{64,86,90} parece aceptada por la mayoría, algunos autores han especulado sobre un posible efecto protector de la diabetes en la enfermedad de Alzheimer²¹¹, aunque otros trabajos han detectado una asociación positiva entre diabetes y enfermedad de Alzheimer.⁹⁰ En la serie de Hénon¹⁶⁸ la diabetes también aparece asociada a la Demencia Previa al ictus, (OR 2.4 IC95% 0.9-6.4) aunque esta relación no llega a alcanzar significación estadística.

Por otro lado los otros factores que se relacionan con la Demencia Previa son factores fundamentalmente asociados a la demencia degenerativa como la atrofia cerebral y la atrofia temporomesial. Esto estaría de acuerdo con la teoría expuesta por Hénon¹⁶⁸ de que la mayoría de los casos de Demencia Previa son de origen degenerativo más que vascular. El reconocimiento de la patología degenerativa en pacientes con Demencia

Postictus es importante por la emergencia en los últimos años de tratamientos potencialmente útiles para la enfermedad de Alzheimer.²¹² Serían necesarios estudios patológicos que determinaran exactamente la proporción de casos de demencia tras ictus que son de origen degenerativo.

Parece, además que los pacientes con deterioro cognitivo previo tienen mayor riesgo de presentar un ictus,¹⁷² de forma que la demencia y el ictus parecen potenciarse mutuamente. El reconocimiento de esta asociación tiene interés dado que el tratamiento preventivo del ictus en los pacientes con deterioro cognitivo incipiente podría retrasar la aparición de demencia.

3. FACTORES DE RIESGO DE DEMENCIA

Los pacientes con Demencia Postictus en la presente serie son más ancianos que los que no tienen demencia, tienen con mayor frecuencia antecedentes de nefropatía, fibrilación auricular, crisis comiciales y enfermedad psiquiátrica, sus cifras de albúmina y de hematócrito en el ingreso son más bajas y su glucemia más alta, el ictus ha sido más grave (medido mediante la escala canadiense¹⁸⁷) y en un alto número de casos presentaban deterioro previo (medido con el test del informador¹⁸⁸). Cuando excluimos a los pacientes con ictus hemorrágicos los hallazgos siguen siendo los mismos para los pacientes con ictus isquémicos.

3.1. Factores demográficos.

Al igual que ocurre con la Enfermedad de Alzheimer, la demencia asociada a la enfermedad cerebrovascular se relaciona estrechamente con la edad, de modo exponencial, como se demuestra en nuestra serie, en la que la frecuencia de demencia es casi el doble en cada década sucesiva. Esto es consistente con otros trabajos similares^{21,158,160,166} que también encuentran una fuerte asociación entre edad y demencia tras ictus. La frecuencia de demencia en pacientes con ictus menores de 60 años es sólo del 3.6% (2/55), mientras que el 56% de los pacientes mayores de 80 años tienen demencia a los 3 meses de un accidente cerebrovascular. Esta asociación de la edad y la demencia aparece en todos los modelos estudiados en nuestra serie.

Otro de los factores que se ha relacionado en algunas series con la demencia es el nivel educativo de los pacientes.^{21,158,164} La interpretación de estos datos se ha puesto en duda

en algunas ocasiones^{123,124} argumentando que los test utilizados no están bien adaptados para pacientes con bajo nivel cultural, o que son las lesiones vasculares, más frecuentes en pacientes poco alfabetizados, las responsables del aumento de la prevalencia de demencia. Algunos autores¹⁵⁸ han postulado que esta relación puede ser indirecta, es decir que el bajo nivel educativo sea un marcador de nivel socioeconómico menor y que sea este aspecto el que en realidad tenga relación con la demencia, o con las lesiones vasculares.²¹³ En nuestra serie la educación se asocia con la demencia en el análisis bivariante, pero esta asociación desaparece al ajustar esta variable por la edad, como si fuera un efecto de cohorte. Además es preciso tener en cuenta que el 80% de nuestros pacientes eran analfabetos o sólo sabían leer o escribir, lo que condiciona la interpretación de los datos.

La relación entre sexo y demencia no está bien establecida. La mayor longevidad de las mujeres parece actuar como confusor en los análisis estadísticos en algunos estudios. Aunque se ha establecido relación entre la Demencia Vasculosa y el sexo masculino^{4,31} y la enfermedad de Alzheimer y el femenino¹⁵ solamente Kokmen¹⁶⁰ ha comprobado la relación entre el sexo masculino y una mayor incidencia de demencia tras ictus, mientras que en el trabajo de Inzitari¹⁶⁶ la demencia es más frecuente entre las mujeres. En nuestra serie la relación en el análisis bivariante entre sexo femenino y demencia tras ictus desaparece al estratificar por edad. Quizá la Demencia Vasculosa sea más frecuente en los hombres en las décadas séptima y octava y más en las mujeres de mayor edad, lo que podría explicar estos datos aparentemente contradictorios.

3.2. Antecedentes y factores de riesgo vascular.

El tabaco y el alcohol se han relacionado con la demencia tanto positiva como negativamente,^{126,214} postulándose que el tabaco actúa como protector respecto a la enfermedad de Alzheimer, y que el consumo moderado de alcohol puede reducir el riesgo de ictus y de demencia. En nuestra serie el efecto aparentemente protector en el análisis bivariante desaparece al estratificar por la edad, de forma que no existe relación entre la demencia y el consumo de tabaco o alcohol.

La fibrilación auricular es un patología frecuente en los pacientes ancianos²¹⁵ y se ha demostrado su relación con la demencia tras ictus en algunos trabajos previos.^{93,94,157,163,166} En el presente trabajo los pacientes con fibrilación auricular tienen

un riesgo de desarrollar demencia 4 veces mayor que los pacientes sin ella. Las alteraciones hemodinámicas o embólicas secundarias a la arritmia^{93,163} se han postulado como responsables de las lesiones cerebrales que condicionarían la aparición de demencia: la formación de trombos y la reducción del gasto cardiaco serían dos ejemplos de ello. La fibrilación auricular se asocia con la demencia en todos los modelos realizados, y tanto en el análisis bivariante como en el multivariante.

El interés que presenta este factor es su posibilidad de tratamiento, tanto mediante fármacos que disminuyan el riesgo de tromboembolismo²¹⁶ como con fármacos que mejoren el gasto cardiaco. Esta podría ser una estrategia interesante en la prevención de la demencia. En nuestra serie el número de pacientes con fibrilación auricular es de 61, de los cuales sólo recibían tratamiento anticoagulante 17 (28%). Algunos autores²¹⁷ han comunicado previamente el bajo porcentaje de pacientes que sigue tratamiento con anticoagulantes, incluso entre los que la indicación es clara, pese a que el tratamiento con anticoagulantes ha demostrado su utilidad en la prevención del ictus.²¹⁶ No hay diferencias en la aparición de demencia entre los que están anticoagulados y los que no en nuestra serie, sin embargo el tamaño de la muestra es muy pequeño y el diseño del trabajo no está hecho para valorar este aspecto. Por ello no podemos extraer conclusiones negativas y más bien cabría plantear que la prevención de la demencia en los ancianos con fibrilación auricular puede ser una razón más para indicar el tratamiento anticoagulante.

Los pacientes con **nefropatía** tienen un riesgo 3 veces superior de tener demencia, asociación que aparece tanto en el análisis bi como multivariante y en todos los modelos estudiados. Sólo dos de los pacientes con demencia estaban en programa de hemodiálisis, pero su demencia no tenía ninguno de los rasgos propios de la demencia dialítica y no parece que esta fuera la causa de la misma, ya que además en nuestro centro se utiliza líquido de diálisis con bajos niveles de aluminio.²¹⁸ Los pacientes con insuficiencia renal tienen mayor riesgo de arteriosclerosis,²¹⁹ de forma que quizá se trate de pacientes con lesiones arterioscleróticas más intensas y generalizadas que producen patología tanto en el ámbito renal como en el sistema nervioso central.

La asociación de demencia tras ictus y nefropatía no ha sido comunicada previamente por otros autores, y serían necesarios estudios diseñados específicamente para corroborarla y analizar con más detalle la relación entre ambos procesos.

La **ateromatosis aórtica** ha sido propuesta²²⁰ como marcador muy sensible y específico de ateromatosis generalizada. En nuestra serie los pacientes con ateroma aórtico tienen un riesgo 3.3 veces mayor de tener demencia que los que no lo tienen. Este hallazgo podría tener relación con el anterior, mostrándonos cómo los pacientes pueden presentar afectación aterosclerótica en más de una localización. Sería interesante determinar si el tratamiento preventivo en pacientes que tienen marcadores de arteriosclerosis y aún no han sido diagnosticados de demencia puede disminuir o retrasar la aparición de la misma.

Otros factores de riesgo vascular que se han asociado a la Demencia Postictus en otras series de forma menos consistente, como los infartos de miocardio previos,^{20,158} la diabetes^{157,173} o la hipertensión arterial^{160,162} no aparecen relacionados con la demencia en nuestra serie, en ninguno de los subgrupos estudiados.

Las **crisis comiciales** previas se asocian a mayor riesgo de presentar Demencia Postictus. Previamente se había comunicado¹⁵⁹ que los pacientes con alteraciones en el EEG tras un ictus tenían un riesgo 2.6 veces superior de desarrollar demencia que los pacientes con un EEG normal. Es posible que estas crisis puedan indicarnos el efecto acumulativo de ictus previos, aunque muchos de ellos hayan sido clínicamente silentes, o que se trate de crisis asociadas a enfermedad neurodegenerativa subclínica, es decir que se trate de enfermos en los que ya exista un estado patológico de base.

Ciertas personalidades premórbidas se han asociado a la Demencia Vascular.⁹⁸ Además los pacientes con demencia, tanto vascular como degenerativa²²¹ tienen alto riesgo de presentar depresión y otros cuadros psiquiátricos como agitación o psicosis.²²² En nuestro trabajo el **antecedente de patología psiquiátrica** se asocia a mayor riesgo de demencia. Sin embargo esta asociación sólo se mantiene en los modelos en los que se incluyen los pacientes con Demencia Previa. Posiblemente esto pueda significar que la patología psiquiátrica sea una consecuencia, más que una causa de la demencia o que esté relacionada con un proceso degenerativo previo.

3.3. Deterioro mental previo.

Los datos indicativos de **deterioro previo** tanto cognitivo como funcional, como el test del informador, la incontinencia previa o el Barthel previo, se asocian a la aparición de demencia. La influencia del deterioro cognitivo y/o funcional previo en la aparición de demencia tras ictus apenas ha sido estudiada hasta el momento. Sólo en el trabajo de Inzitari y cols¹⁶⁶ se valora la situación previa al ictus, mediante la escala funcional de Rankin²²³ y se demuestra que el deterioro previo es un factor predictor de demencia. En nuestra serie se ha valorado el deterioro previo de tres formas diferentes: por un lado la versión española¹⁸⁸ del IQCODE,⁶⁵ una herramienta útil en la valoración del deterioro cognitivo de los ancianos¹⁹⁰ y que tiene la ventaja importante de no requerir la participación del paciente, por lo que puede aplicarse en los primeros momentos del ictus. Por otro lado también se registraron la incontinencia previa y la escala funcional de Barthel,^{191,192} para la valoración del estado funcional previo de los pacientes. Las tres variables se asociaron a la demencia en el análisis bivalente, pero sólo el test del informador, indicativo de deterioro mental, se mantiene como un factor predictor de demencia en el análisis multivariado

Esta asociación puede parecer obvia si se tiene en cuenta la alta prevalencia de Demencia Previa al ictus. Sin embargo cuando se excluyen los pacientes con Demencia Previa la relación entre deterioro mental previo y demencia sigue siendo significativa: el riesgo de desarrollar demencia a los tres meses aumenta 3 veces por cada 5 puntos más en el test del informador, incluso una vez excluidos a los pacientes dementes y ajustado a otras variables como la edad. Un paciente con una puntuación de 63 puntos en este cuestionario en el momento del ictus (deterioro cognitivo) tiene un riesgo 15 veces mayor de ser diagnosticado de demencia que si puntúa 51 (ausencia de deterioro). El reconocimiento del deterioro previo tiene gran interés puesto que indica que en muchos casos la Demencia Postictus es el estadio final de un proceso de origen diverso (neurodegenerativo, vascular) que puede haber comenzado mucho antes del ictus y que es agravado o puesto de manifiesto por éste.

Parece que existe un estadio preclínico de demencia²²⁴ que podría detectarse mediante adecuados cuestionarios neuropsicológicos y que serviría de indicador precoz para la selección de sujetos en los que aplicar medidas preventivas o ensayar otros tratamientos de la enfermedad cerebrovascular y/o neurodegenerativa.

Por tanto en los pacientes que tienen deterioro mental leve y factores de riesgo vascular la prevención de los ictus tiene un interés especial, dado que estos pacientes tienen un riesgo muy elevado de desarrollar demencia si tienen un ictus. Esto resalta la importancia tanto de la detección precoz del deterioro mental como de los programas que disminuyen la incidencia de ictus² como medidas útiles para poder disminuir o retrasar la aparición de demencia.

3.4. Gravedad del ictus.

De entre las variables indicativas de la gravedad del ictus, en el análisis bivariante son significativas tanto la **escala canadiense al ingreso y al alta**, como la **incontinencia durante el ingreso**. La **escala canadiense al alta** mantiene su efecto independiente tras el análisis multivariante, en todos los modelos estudiados. De modo similar en otras series,^{157,164,166} los indicadores de gravedad del ictus en su fase aguda predicen la aparición posterior de demencia. En el trabajo de Inzitari y cols¹⁶⁶ se valora la incontinencia en el momento del ictus, la presencia de afasia o disfasia, el nivel de conciencia, el grado de déficit motor, o la existencia de síndrome confusional en la primera semana. Todas estas variables se asocian con la aparición de demencia en el análisis bivariante, pero solo la afasia y la incontinencia urinaria son predictores independientes de demencia en el análisis de regresión múltiple. La presencia de alteraciones del lenguaje en el momento del ictus también se asocia a la demencia en otras series.^{157,164} La Escala Escandinava de gravedad del ictus, utilizada en el grupo de Helsinki¹⁶⁴ tiene una asociación casi significativa con la aparición de demencia. En general podemos decir que cuanto más grave es un ictus mayor es la posibilidad de aparición de Demencia Postictus.

3.5. Parámetros analíticos.

Respecto a los hallazgos analíticos, el **hematocrito** bajo y la **albúmina** baja se asocian con la aparición de demencia, así como niveles basales de **glucemia** altos en las primeras 48 horas del ictus. Es bien conocido que la hiperglucemia puede favorecer la acidosis²²⁵ y agravar el daño celular, siendo este mecanismo el que podría justificar la asociación entre la hiperglucemia en las primeras horas del ingreso y el desarrollo de demencia tras ictus.

Las cifras bajas de **hemoglobina** se han relacionado en algún estudio con la enfermedad de Alzheimer,²²⁶ y en varios estudios clínicos y epidemiológicos con la aparición de demencia en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.²²⁷ Este hallazgo podría ser debido a la hipoperfusión condicionada por la anemia, que se comportaría de forma similar a los cuadros que producen hipoxia aguda,¹⁶³ pero a largo plazo, o simplemente reflejar de modo inespecífico un peor estado general en estos pacientes.

Respecto a la **albúmina**, factor que aparece tanto en el análisis bi como multivariante, estos niveles bajos podrían ser reflejo de un peor estado nutricional de los pacientes, que condicionara a su vez otros déficits vitamínicos. En algunos estudios se ha encontrado relación entre la Demencia Vascular y un bajo índice de masa corporal,^{102,103} sin poder establecerse si este bajo peso es causa o consecuencia de la demencia. La importancia de este hallazgo debe ser confirmada con otros estudios diseñados específicamente para ver si la desnutrición puede ser un factor de riesgo de demencia o si la albúmina es un marcador negativo de respuesta inflamatoria.²²⁸ Los niveles bajos de albúmina aparecen como factor predictor de demencia en todos los modelos estudiados, a excepción de aquel que incluye solo a pacientes con ictus isquémico y sin Demencia Previa.

La relación entre demencia tras ictus y **genotipo de la ApoE** es controvertida. Algunos trabajos han comunicado una asociación positiva entre ambos procesos, mientras en otros esta relación no ha podido ser demostrada.¹⁴⁰⁻¹⁴² Nuestros resultados indican que el genotipo de la ApoE no es un factor de riesgo para la demencia tras ictus.

3.6. Factores relacionados con el ictus

3.6.1 Mecanismo del ictus

Los pacientes con ictus **embólico** tienen 2.3 veces más riesgo de presentar demencia que aquellos con ictus probablemente trombótico. Estos pacientes presentaban todos una fibrilación auricular o cardiopatía embolígena, por lo que el mecanismo fisiopatológico posiblemente sea el explicado al hablar de la fibrilación auricular.

3.6.2. Hallazgos Neurorradiológicos

Nuestro trabajo demuestra que ciertos hallazgos neurorradiológicos son más comunes en los pacientes con demencia tras ictus que en los que no la tienen. Estos hallazgos se relacionan tanto con lesiones vasculares como con patología neurodegenerativa.

La presencia de **lesiones múltiples** se asocia a mayor riesgo de demencia. En esta serie la aparición de demencia no está asociada a ningún tipo de ictus de modo específico, aunque los pacientes con ictus lacunares únicos tienen menos riesgo de demencia que el resto de los pacientes. En el *Stroke Data Bank* Tatemichi²⁰ obtiene resultados similares, con una prevalencia de demencia menor en los pacientes que tienen un ictus lacunar que en otros subtipos de ictus. Sin embargo en el estudio de Columbia¹⁷³ las lagunas aparecen como un factor independiente de demencia tras ictus, probablemente porque se incluían tanto los infartos lacunares únicos como el estado lacunar. Otros autores no han podido encontrar relación entre los tipos de ictus y la demencia.¹⁶⁴

La **leucoaraiosis** esta presente en el 88% de los pacientes con demencia y en el 26% de los pacientes sin ella. Este hallazgo radiológico tienen correlaciones anatomopatológicas variadas. En otras series ya se ha indicado que la presencia de leucoaraiosis en la TAC es un factor que se correlaciona con la aparición posterior de demencia en pacientes con ictus.^{173,178} Además se ha relacionado también con la Demencia Previa en la serie de Hénon,¹³³ aunque en el análisis final no aparecía como uno de los predictores de Demencia Previa. En el presente trabajo tanto la presencia como el grado de leucoaraiosis se relacionan con la demencia tras ictus sólo en el análisis bivariante y en los modelos que incluyen a pacientes con Demencia Previa. Sin embargo los datos neurorradiológicos sólo fueron considerados en los casos en los que la TAC había sido leída según protocolo, es decir en un 62% de los pacientes, por lo que quizá estos datos no puedan considerarse como definitivos.

En nuestra serie los infartos que afectan al **hemisferio izquierdo** no se asocian con más frecuencia a demencia como ocurre en otros trabajos previos.^{79,157,173} Sin embargo el **volumen** lesional si se asocia a mayor riesgo de demencia. Esta relación ya ha sido comunicada por otros autores^{157,175} y es congruente con la teoría de la demencia multinfarto. Sin embargo el tamaño de la lesión no parece que sea por si sola causa

suficiente para producir demencia, ya que pacientes con volúmenes lesionales muy pequeños también son diagnosticados de demencia.

En otras series la localización frontal,¹⁵⁷ en tálamo dominante¹⁶² o la presencia de lesiones bilaterales^{162,165} se asociaron a la aparición de demencia tras ictus, hallazgos que no hemos encontrado en nuestro trabajo. Sin embargo las lesiones localizadas en el **lóbulo occipital derecho y frontal derecho** si se asocian con la aparición de demencia tras ictus cuando consideramos el grupo total de pacientes.

Por otro lado, los hallazgos indicativos de enfermedad degenerativa previa, como la **atrofia cerebral** (grados de atrofia¹⁹³ o área cerebral total) y especialmente la **atrofia temporomesial**, demostraron su asociación con la aparición de demencia tras ictus. La atrofia temporomesial estaba presente en el 50% de los pacientes estudiados y es el hallazgo radiológico que más consistentemente se asocia con la aparición de demencia a los 3 meses, incluso una vez que excluimos a los pacientes con Demencia Previa. La presencia de atrofia en el lóbulo temporal medial se ha asociado generalmente al diagnóstico de enfermedad de Alzheimer,^{130,131} por lo que su presencia en estos pacientes contribuye a reforzar la teoría de que muchos de los pacientes que son diagnosticados de demencia tras ictus tienen asociada una enfermedad neurodegenerativa que puede explicar en parte algunas de las demencias que se diagnostican como postictales.

En general los hallazgos neurorradiológicos indican que el daño focal no es siempre el determinante de la aparición de demencia, y que los pacientes que tras un ictus se demencian tienen con frecuencia lesiones previas que indican un daño cerebral, bien de origen vascular (leucoaraiosis) o especialmente de origen neurodegenerativo (atrofia temporomesial). Esto significa que en la Demencia Postictus no sólo son importantes los efectos agudos del ictus, sino también el estado previo del cerebro.

4. DIFERENTES MODELOS ESTUDIADOS.

4.1. MODELO II: Pacientes con ictus isquémico

Para poder comparar nuestros resultados con los de otros trabajos realizados previamente en esta línea que habían excluido a los pacientes con ictus hemorrágico,^{20,157,164,170} excluimos del estudio aquellos casos (42 pacientes) que habían

tenido un ictus hemorrágico. Los factores predictores de demencia en este caso fueron nuevamente la **edad**, los antecedentes de **nefropatía**, **fibrilación auricular**, **enfermedad psiquiátrica** y **crisis comiciales**, unos niveles bajos de **albúmina** en el momento del ictus, el **deterioro cognitivo previo** y la **gravedad del ictus** (escala canadiense al alta).

Los hallazgos radiológicos asociados con demencia en estos pacientes fueron la **leucoaraiosis**, el **volumen de lesión**, la **atrofia temporomesial**, la **atrofia cerebral** (área cerebral).

4.3. MODELO III: Pacientes sin Demencia Previa.

Con el fin de obtener información sobre la demencia que aparece relacionada directamente con el ictus, y para poder comparar nuestros resultados con los de aquellas series que excluían a los pacientes con deterioro previo^{48,157,160,166} se excluyeron del estudio aquellos pacientes que fueran ya dementes en el momento del ictus (26 casos). Los pacientes con demencia tras ictus eran más **mayores**, tenían con mayor frecuencia antecedentes de **fibrilación auricular**, de **nefropatía** y de **crisis comiciales**, un **albúmina** más baja en el momento del ictus, un evento más grave medido por la **escala canadiense al alta**, y **deterioro cognitivo previo** al ictus, valorado mediante el test del informador.

En este subgrupo de pacientes los hallazgos radiológicos que predecían la demencia fueron el **volumen de lesión**, la **atrofia temporomesial** y la **atrofia cerebral** (medida como área cerebral).

4.3. MODELO IV: Pacientes con ictus isquémicos y sin Demencia Previa.

Para intentar establecer un modelo predictivo de demencia en pacientes con ictus isquémicos (mucho más frecuentes que los hemorrágicos) se decidió hacer una última aproximación que incluyera solo a pacientes con este tipo de ictus y que no tuvieran Demencia Previa. Las variables capaces de predecir la aparición de demencia a los 3 meses del ictus fueron la **edad**, antecedentes de **nefropatía**, **crisis comiciales**, la **fibrilación auricular**, los niveles de **albúmina**, la **gravedad del ictus** y el deterioro previo medido con el **test del informador**.

Las variables radiológicas capaces de predecir la demencia en estos pacientes fueron el **volumen de lesión**, la **atrofia temporomesial** y la **atrofia cerebral** (medida como área cerebral).

En general no existen grandes diferencias entre los modelos estudiados, a excepción de la patología psiquiátrica y la leucoaraiosis, variables cuya significación estadística desaparece al excluir a los pacientes con Demencia Previa, lo cual parece indicar, como he dicho previamente, que ambas variables estén asociadas al deterioro cognitivo previo y no a la demencia que aparece tras el ictus.

4.4. Modelo final

Si consideramos a los pacientes sin diagnóstico de demencia en el momento del ictus y tenemos en cuenta los resultados de la neuroimagen podemos decir, atendiendo a nuestros resultados, que los pacientes **ancianos**, con antecedentes de **fibrilación auricular**, que tengan unas cifras bajas de **albúmina** en el momento del ictus, con un **ictus grave** y con **atrofia temporomesial** izquierda en la TAC que sobrevivan, tienen un alto riesgo de desarrollar demencia en los meses siguientes al episodio cerebrovascular.

5. DEMENCIA TRAS ICTUS: Reflexiones finales.

Parece claro que la demencia es una secuela frecuente de los ictus, sin embargo las razones por las cuales los pacientes con ictus se vuelven dementes no es todavía comprendida del todo. Factores demográficos, clínicos, analíticos, datos que determinan la gravedad del ictus y hallazgos neurorradiológicos han mostrado su asociación con la aparición de demencia tras un ictus en nuestra serie. Es evidente que no existe una explicación única para la aparición de demencia en los pacientes con ictus. Más bien, múltiples factores parecen estar implicados, incluyendo factores relacionados con el ictus, características del paciente y la presencia de enfermedad neurodegenerativa previa, que contribuyen de forma independiente a aumentar el riesgo de demencia.

El reconocimiento de algunos factores de riesgo potencialmente tratables tiene un gran interés. Puede deducirse de nuestros resultados que el tratamiento de la fibrilación auricular en los pacientes mayores podría reducir el riesgo de demencia, por lo que a la hora de tomar decisiones terapéuticas ante este cuadro es importante que tengamos en

cuenta el beneficio potencial que supone la prevención no sólo de futuros eventos vasculares sino también de la demencia.

Los ictus son los mayores predictores de demencia en los pacientes ancianos, independientemente de la causa del deterioro cognitivo. Los nuevos avances en la prevención de los ictus deberían reducir el deterioro cognitivo en estos pacientes.¹⁷⁴

Aunque existan algunas discordancias entre los trabajos realizados en esta línea, parece evidente que el control de los bien conocidos factores de riesgo vascular podría servir como prevención contra la demencia. La importancia de estas estrategias debe ser cuantificadas mediante trabajos clínicos que permitan confirmar estas hipótesis.

VI. CONCLUSIONES.

1. La prevalencia de demencia en pacientes que sobreviven tras un ictus es del 30%.
2. Un 15% de los pacientes con ictus tenía Demencia Previa.
3. La prevalencia de demencia tras ictus aumenta exponencialmente con la edad.
4. En esta serie se han identificado varios factores de riesgo de demencia en pacientes con ictus:
 - *Factores previamente conocidos:*
 - Los antecedentes de **crisis comiciales** y **fibrilación auricular**
 - La **gravedad** del ictus
 - Datos de neuroimagen
 - Referentes a la lesión vascular cerebral: **volumen lesional**
 - Sugerentes de enfermedad degenerativa previa: **atrofia temporomesial**
 - Inespecíficos: **atrofia cerebral**.
 - *Factores no descritos previamente:*
 - El **deterioro cognitivo leve** previo al ictus
 - Los niveles bajos de **albúmina**.
 - Los antecedentes de **nefropatía**
5. Algunos de los factores identificados en este estudio pueden ser tratables o servir de indicadores para extremar las medidas preventivas de la patología cerebrovascular.

VII. BIBLIOGRAFIA.

1. Sacco RL. Ischemic stroke in Gorelick PB, Alter MA (eds) *Handbook of Neuroepidemiology*. Marcel Dekker, New York City, 1994.
2. Sacco RL. Risk factors and outcomes for ischemic stroke. *Neurology*. 1995;45: S10-4.
3. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multiinfarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet*, 1974; 2: 207-201.
4. Rocca WA, Hofman A, Bayne C, et al. The prevalence of vascular dementia in Europe: Facts and fragments from 1980-1990 studies. *Ann Neurol*. 1991 ; 30 : 817-24.
5. Ramirez-Lassepas M. Stroke and the aging of the brain and the arteries. *Geriatrics*, 1998; 53, supp 1: S44-S48.
6. Perez Millán I, Illan J, Gil P, Guillen F. Seguimiento hospitalario del accidente cerebrovascular agudo en geriatría. *Rev Esp Geriat Gerontol*. 1986; 21: 3-16.
7. López-Pousa S, Vilalta J, Llinás J. Incidencia de la enfermedad vascular cerebral en España: estudio en un área rural de Girona. *Rev Neurol* 1995; 23: 1074- 1080.
8. López-Pousa S, Vilalta J, Llinás J. Prevalencia de la enfermedad vascular cerebral en España: estudio en un área rural de Girona. *Rev Neurol* 1995; 23: 1081- 1086.
9. Bermejo F, Gabriel R, Morales JM, et al. Stroke and TIA in old people in four districts of Madrid, Spain: data from a population based study. *Neuroepidemiology* 1993; 12: 121-8
10. Martínez de Aragón MV, Llácer A. Mortalidad en España en 1994. *Boletín Epidemiológico Semanal* 1997; 5: 57- 64.
11. Villar F, Banegas JR, Rodríguez F, Rey Calero J. Mortalidad cardiovascular en España y sus comunidades autónomas (1975- 1992). *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 321- 327.
12. McCormack B. Community care for elderly people. *BMJ* 1998; 317: 552-553.
13. Jorm AF. Cross-national comparisons of the occurrence of Alzheimer's and vascular dementias. *Eur Arch Psychiatry Clin Neuorsc* 1991: 240: 218-22.
14. Hebert R, Brayne C. Epidemiology of Vascular Dementia. *Neuroepidemiology* 1995; 14: 240-257.
15. Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, Andreasson LA, Svanborg A. Population based study of dementia in 85-years olds. *New Eng J Med* 1993; 328: 153-8.
16. Mowry BJ, Burvill PW. A study of mild dementia in a community using a wide range of diagnostic criteria. *British Journal of Psychiatry* 1988; 153: 328-334.
17. Tomilson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci*. 1970 ; 11 : 205-242.
18. Kase CS. Epidemiology of multi-infarct dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1991; 5: 71-76.

19. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997 Mar 12; 277: 813-817.
20. Tatemichi TK, Foulkes MA, Mohr JP, Hewitt JR, Hier DB, Price TR, Wolf PA. Dementia in stroke survivors in the Stroke Data Bank cohort. Prevalence, incidence, risk factors, and computed tomographic findings. *Stroke* 1990; 21: 858-66
21. Tatemichi TK; Desmond DW; Mayeux R; Paik M; Stern Y; Sano M; Remien RH; Williams JB; Mohr JP; Hauser WA ; *et-al* Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology* 1992; 42 : 1185-93.
22. Bonita R, Stewart A, Beaglehole R. International trends in stroke mortality: 1970-1985. *Stroke* 1990; 21: 989-992.
23. Tatemichi TK, Desmond DW, Stern Y, Paik M, Sano M, Bagiella E. Cognitive impairment after stroke : frequency, patterns, and relationship to functional abilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994 ; 57 :202-207.
24. Kase CS, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Kannel Wb, Beiser A, D'Agostino RB. Intellectual decline after stroke. The Framingham study. *Stroke* 1998 Oct;29: 805-812.
25. Klippel M. Caracteres histologiques differentiels de la PGP. Classification histologique de paralyse generale. *Arch Med Exp* 1891; 3: 660-676.
26. U'Ren RC. History of the concept of dementia. In B Pitt (Ed) *Dementia*. Churchill Livingstone, Edinburgh (1987) pp:1-18.
27. Frackowiak RS, Pozzilli C, Legg NJ *et al*. Regional cerebral oxygen supply and utilization in dementia. *Brain* 1981; 104: 753-778.
28. Del Ser T, Muñoz DG. The pathological basis of multinfarct dementia. *Alz Dis Ass Disord*. 1991; 4: 77-90.
29. Fisher CM. *Dementia in cerebral vascular disease*. En Siekert R, Whisnant J (Eds). *Cerebral vascular disease*. Grune and Stratton, New York 1968; 232-236.
30. Loeb C, Gandolfo C, Bino C. Intellectual impairment and cerebral lesions in multiple cerebral infarct. A clinical-computed tomography study. *Stroke* 1988; 19: 560-565.
31. Meyer JS, McClintic KL, Rogers RL *et al*. Etiological considerations and risk factors for multiinfarct dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988; 51:1489-97.
32. Del Ser T, Bermejo T, Portera A, Arredondo JM, Bouras C, Constantindis J. Vascular dementia. A clinicopathological study. *J Neurol Sci* 1990; 96:1-17.
33. Erkinjuntti T, Haltia M, Palo J, Sulkava R, Paetau A. Accuracy of the clinical diagnosis of vascular dementia: A prospective clinical and post-mortem neuropathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988; 51:1037-1044
34. Loeb C. Vascular dementia. *Dementia* 1990 ; 1 : 175-184.
35. Liu CK, Miller BL, Cummings JL, Mehninger CM, Goldberg MA, Howng SL, Benson DF. A quantitative MRI study of vascular dementia. *Neurology* 1992; 42: 138-143.



36. Erkinjuntti T. Differential diagnosis between Alzheimer's disease and vascular dementia: evaluation of common clinical methods. *Acta Neurol Scand* 1987; 76: 433-42.
37. Lassen NA. Incomplete cerebral infarction: focal incomplete ischaemic tissue necrosis not leading to emollision. *Stroke* 1982; 13: 522-23.
38. Hachinski VC. Preventable senility : a call for action against vascular dementias. *Lancet* 1992 ; 340 : 645-48
39. Erkinjuntti T, Hachinski VC. Rethinking vascular dementia. *Cerebrovas Dis* 1993; 3: 3-23.
40. Hachinski V. Vascular dementia: the need for a new approach. *J Intern Med* 1997; 242(4):277-9
41. Roman GC; Tatemichi TK; Erkinjuntti T; Cummings JL; Masdeu JC; Garcia JH; Amaducci L; Orgogozo JM; Brun-A; Hofman A; *et al.* Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993; 43: 250-60
42. Cummings JL, Benson F. *Dementia: a clinical approach*. Butterworths, 1983.
43. Brun A. Vascular Dementia: Pathological findings in Brun A, Levy R (eds): *Dementia*. London, Chapman and Hall 1994; pp 653-663.
44. Heyman A, Fillenbaum GG, Welsh-Bohmer KA, Gearing M, Mirra SS, Mohs RC, Peterson BL, Pieper CF. Cerebral infarcts in patients with autopsy-proven Alzheimer's disease: CERAD, part XVIII. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Neurology* 1998 Jul;51(1):159-162.
45. Rossi R, Inzitari D, Pantoni L, Del Ser T, Erkinjuntti R, Wallin A, Bianchi C, Badenas JM; Beneke M. Nimodipine in subcortical vascular dementia trial. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999 (in press)
46. Erkinjuntti T, Autio L, Wikstrom J. Dementia in medical wards. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 123-126.
47. Tatemichi TK. How acute brain failure becomes chronic: a view of the mechanisms of dementia related to stroke. *Neurology* 1990; 40: 1652-59.
48. Loeb C; Gandolfo C; Croce R; Conti M . Dementia associated with lacunar infarction. *Stroke* 1992; 23: 1225-9.
49. Fisher CM. Binswanger's encephalopathy: a review. *J Neurol* 1989; 236: 65-79.
50. Hachinski V. Binswanger's disease: Neither Binswagner's nor disease. *J Neurol Sci* 1991; 103: 1-3.
51. Baudrimont M, Dubas F, Joutel A, *et al.* Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic stroke: a clinico-pathological study. *Stroke* 1993; 24: 122-125.
52. Mölsa PK, Paljärvi L, Rinne JO, Rinne UK, Sääxö E. Validity of clinical diagnosis of dementia: a prospective clinicopathological study. *J Neurol Neurol Surg Psychiat* 1985; 48: 1085-1090.
53. Wade JPH, Mirsen TR, Hachinski VC, Fisman M, Lau C, Merskey H. The clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1987; 44: 24-29

54. DePaulo JR, Folstein MF. Psychiatric disturbances in neurological patients: detection, recognition and hospital course. *Ann Neurol* 1978; 4: 225-228.
55. Katzman R, Lasker B, Bernstein N. Advances in the diagnosis of dementia: accuracy of diagnosis and consequences of misdiagnosis of disorders causing dementia. In R.D. Terry (ed). *Aging and the Brain*. Raven Press, New York 1988, pp. 17-22.
56. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76: 465-79.
57. Rocca WA, Bonaiuto S, Lippi A, Luciani P, Turtú F, Cavarzeran F, Amaducci L. Prevalence of clinically diagnosed Alzheimer's disease and other dementing disorders: a door-to-door survey in Appignano, Macerata Province, Italy. *Neurology* 1990; 40: 626-631.
58. Lobo A, Saz P, Marcos G, Dia JL, De-la-Camara C. The prevalence of dementia and depression in the elderly community in a southern European population. The Zaragoza study. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52 :497-506
59. Lopez Pousa S, Llinas Regla J, Vilalta Franch J, Lozano Fernandez de Pinedo L. Prevalencia de demencia en Girona. *Neurologia* 1995;10(5):189-93.
60. Bachman DL, Wolf PA, Linn RT et al. Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: the Framingham study. *Neurology* 1993; 43: 515-519.
61. Li G, Shen YC, Chen CH, Zhou YW, Li SR, Lu M. A three year follow-up study of age-related dementia in a urban area of Beijing. *Acta Psychiatry Scand* 1991; 83: 99-104.
62. Kokmen E, Beard CM, O'Brien PC, Offord KP, Kurlan LR. Is the incidence of dementing illness changing? A 25-year time trend study in Rochester, Minnesota (1960-1984). *Neurology* 1993; 43: 1887-1892.
63. Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Stijnen T, Hofman A. Incidence and risk of dementia. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1998; 147:574-80
64. Yoshitake T; Kiyohara Y; Kato I; Ohmura T; Iwamoto H; Nakayama K; Ohmori S; Nomiya K; Kawano H; Ueda K; et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 1995; 45: 1161-8.
65. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 1998; 5:728-33
66. Del Ser T, Bartolome MP, Bermejo P. Demencia vascular cortical y subcortical. *Neurologia* 1988; 181-186.
67. Erkinjuntti T. Types of multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand* 1987; 75: 391-399.
68. Hachinski VC, Illiff LD, Zilhka E, DuBoulay GH, McAllister VL, Marshall J, Russell RWR, Synon L. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975; 32: 632-637.
69. Pantoni L, Inzitari D. Hachinski's ischemic score and the diagnosis of vascular dementia: A review. *Ital J Neurol Sci* 1993; 14: 539-546.
70. Fisher P, Jellinger K, Gatterer G, Danieleczyk W. Prospective neuropathological validation of Hachinski's ischaemic score in dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 580-583.

71. Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Katzman R, Peck A. Pathologic verification of ischemia score in differentiation of dementias. *Ann Neurol* 1980; 7: 486-488.
72. World Health Organization: The ICD-10 Classification of Mental And Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva. Switzerland: World Health Organization, 1992: pp: 50-51
73. Diagnostic a Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. DSM-IV American Psychiatric Association. Washington DC. American Psychiatric Association 1994.
74. Roth M, Tym E, Mountoy CQ, *et al.* CADMEX : a standardized instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry* 1986 ; 149 : 698-709.
75. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D *et al.* Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology* 1992 : 473-80.
76. Loeb C, Gandolfo C. Diagnostic evaluation of degenerative and vascular dementia. *Stroke* 1983; 14: 366-401
77. Gold G, Giannakopoulos P, Montes-Paixao C, Herrmann FR, Mulligan R, Miche JP, Bouras C. Sensitivity and specificity of newly proposed clinical criteria for possible vascular dementia. *Neurology* 1997; 49: 690-694.
78. Erkinjuntti T, Ostbye T, Steenhuis R, Hachinski V. The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. *N Eng J Med* 1997 ; 337 : 1667-74.
79. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M. Dementia three months after stroke. Baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM) cohort. *Stroke* 1997; 28: 785-792.
80. Verhey FRJ, Lodder J, Rozendaal N, Jolles J. Comparison of seven sets of criteria used for the diagnosis of vascular dementia. *Neuroepidemiology* 1996; 15:166-172.
81. Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ. Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke* 1996; 27:30-36.
82. Tatemichi TK, Desmond DW, Stern Y, Sano M, Mayeux R. Prevalence of dementia after stroke depends on diagnostic criteria. *Neurology* 1992: 42: 413
83. Skoog I. Status of risk factors for vascular dementia. *Neuroepidemiology* 1998; 17: 2-9.
84. Dyken ML, Wolf PA, Varnett HJM *et al.* Risk factors in stroke: a statement for physicians for the Subcommittee on Risk Factors an Stroke of the Droke Council. *Stroke* 1984; 15: 1105-1111.
85. Giles WH, Croft JB, Greenlund KJ, Ford ES, Kittner SJ. Total homocyst(e)ine Concentration and the likelihood of nonfatal stroke. Results for the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Stroke* 1998; 29: 2473-2477.
86. Ueda K, Kawamoto H, Hasuo Y, Fujishima M. Prevalence and etiology of dementia in a Japanese community. *Stroke* 1992; 23: 798-803.
87. Wikie F, Eisdorfer C. Intelligence and blood pressure in the aged. *Science* 1971; 172: 959-962

88. Berg S. Psychological functioning in 70 and 75 year-old-people. *Acta Psychiatr Scand* 1980; 288: 1-47.
89. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; 31: 780-786
90. Ott A, Stolk RP, Hofman A, Harskamp F van, Grobbee DE, Breteler MMB. Association of diabetes mellitus and dementia: The Rotterdam study. *Diabetologia* 1996; 39: 1392-1397
91. U'Ren R, Riddle M, Lezak M, Bennington-Davis M. The mental efficiency of the elderly person with type II diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 505-510.
92. Reaven G, Thompson L, Nahum D, Haskins E. Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients. *Diabetes Care* 1990; 13: 16-21
93. Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, Van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial Fibrillation and dementia in a population-based study. *Stroke* 1997; 28: 316-321.
94. Kilander L, Andren B, Nyman K, Lind L, Boberg M, Lithell H. Atrial fibrillation is an independent determinant of low cognitive function. *Stroke* 1998; 29: 1816-1820
95. Cacciatore F, Abete P, Ferrara N, Calabrese C, Napoli C, Maggi S, Varricchio M, Rengo F. Congestive heart failure and cognitive impairment in an older population. Osservatorio Geriatrico Campano Study Group. *J Am Geriatric Soc* 1998; 46: 1343-1348
96. Aronson MK, Ooi WL, Morgenstern H, Hfner A, Masur D, Crystal H, Frishman W, Fisher D, Katzman R. Women, myocardial infarction and dementia in the very old. *Neurology* 1990; 40: 1102-1106
97. Breteler M, Claus J, Grobbee D, Hofman A. Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: The Rotterdam Study. *BMJ* 1994; 308: 1604-1608.
98. Hagnell O, Franck A, Gräsbeck A, Öhman R, Otterbeck L, Rorsman B. Vascular dementia in the Lunby Study 2. An attempt to identify possible risk factors. *Neuropsychobiology* 1993; 27: 210-216.
99. Inzitari D, Diaz F, Fox A, Hachinski VC, Steingart A, Lau C, Donald A, Aade J, Mulic H, Merskey H. Vascular risk factors and leukoaraiosis. *Arch Neurol* 1987; 44: 42-47
100. Skoog I, Palmertz B, Andreasson LA. The prevalence of white matter lesions on computed tomography of the brain in demented and no demented 85-years-olds. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7: 169-75
101. Mari D, Parnetti L, Coppola R, Bottasso B, Reboldi GP, Senin U, Mannucci PM. Hemostasis abnormalities in patients with vascular dementia and Alzheimer's disease. *Throm Haemost* 1996; 75: 216-218.
102. Lindsay J, Rejean H, Rockwood K. The canadian study of health and Aging. Risk factors for Vascular dementia. *Stroke* 1997; 28: 526-530.
103. Berlinger WG, Potter JF. Low body mass index in demented out-patients. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 973-978.
104. Persson G, Skoog I. A prospective population study of psychosocial risk factors for late onset dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1996; 11: 15-22.

105. Evans DA, Beckett LA, Albert MAS, Herbert LE, Scerr PA, Funkenstein HH, Taylor JO. Level of education and change in cognitive function in a community population of older persons. *Ann Epidemiol* 1993 ; 3 : 71-77.
106. Bonaiuto S, Rocca WA, Lippi A, Giannandrea E, Mele M, Cavarzeran F, Amaducci L. Education and occupation as risk factors for dementia : a population-based case-control study. *Neuroepidemiology*. 1995 ; 14 :101-109.
107. De Ronchi D, Fratiglioni L, Rucci P, Paternico A, Graziani S, Dalmonte E. The effect of education on dementia occurrence in an Italian population with middle to high socioeconomic status. *Neurology* 1998;50(5):1231-8
108. Breteler MMB. *Risk factors for stroke in Alzheimer's disease*. In D. Leys, F. Pasquier, P.Scheltens (Eds). *Stroke and Alzheimer's disease*. Holland Academic Graphics, Netherlands, 1998; pags 59-70.
109. Stewart R. Cardiovascular factors in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:143-147.
110. Forette F, Boller F. Hypertension and the risk of dementia in the elderly. *Am J Med* 1991; 90(3A):14S-19S
111. Cacciatore F, Abete P, Ferrara N, Paolisso G, Amato L, Canonico S, Maggi S, Varricchio M, Rengo F. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population. Osservatorio Geriatrico Campano Group. *J Hypertens* 1997;15: 135-42
112. Starr JM, Deary IJ, Inch S, Cross S, MacLennan WJ. Blood pressure and cognitive decline in healthy old people. *J Hum Hypertens* 1997;11:777-81
113. Johansson BB. Pathogenesis of vascular dementia: the possible role of hypertension. *Dementia* 1994;5:174-6.
114. Smith Holmes C, Hayford J, González . Weydert J. A survey of cognitive functioning at different glucose levels in diabetic persons. *Diabetes Care* 1983; 6: 180-185.
115. Skinhoj E, Olesen J, Paulson OB. Influence of smoking and nicotine on cerebral blood flow and metabolic rate of oxygen in man *J App Physiol* 1973; 35: 820-827
116. Gorelick PB, Rodin MB, Langenberg P, Hier DB, Costigan J Weekly alcohol consumption, cigarette smoking an the risk of ixchemic stroke. Results of a case control study at three urban medical centers in Chicago, Illinois. *Neurology* 1989; 39: 339-343
117. O'Brien MD, How does cerebrovascular disease cause dementia?. *Dementia* 1994; 5: 133-136
118. Sulkava R, Erkinjuntti T. Vascular dementia due to cardiac arrhythmias and systemic hypotension. *Acta Neurol Scand* 1987; 76: 123-128
119. Cooper J, Mungas D. Risk factor ad behavioral differences between vascular and Alzheimer's dementia: The pathway to end-stage disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1993; 6: 29-33.
120. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leukoaraiosis. *Arch Neurol* 1987; 44:21-23.
121. Amar K, Macgaan S, Wilcokc G, Lewis T, Scott M. Are genetic factors importat in the aetiology of leukoaraiosis? Results from a memory clinic population. *Int J Geriatric Psychiatry* 1998; 13: 585-590.

122. Greenough Wt, Green EJ. *Experience and the changing brain*. In :McGaugn J, Kiesler S, eds Aging, Biology and Behavior. Orlando, Fla : Academic Press, Inc ; 1981: 159-193.
123. Stern Y, Andrews H, Pittman J, Sano M, Tatemichi T, Lantigua R, Mayeux R. Diagnosis of dementia in a heterogeneous population. Development of a neuropsychological paradigm-based diagnosis of dementia and quantified correction for the effects of education. *Arch Neurol* 1992;49(5):453-60.
124. Muñoz DG, Hachinski V, Merskey H, del Ser T. Education and Dementia: Perspectives from Pathology. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 578
125. Meyer JS, Judd BW, Tawakina T, Rogers RL, Mortel KF. Improved cognition after control of risk factor for multi-infarct dementia. *JAMA* 1986; 256: 2203-2209
126. Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, Letenneur L, Commenges D, Salamon R, Renaud S, Breteler MB. Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol (Paris)* 1997; 153:185-92
127. Canadian Study of Health and Aging. The Canadian Study of Health and Aging: risk factors for Alzheimer's disease in Canada. *Neurology* 1994; 44: 2073-2080.
128. Barbeau A, Roy M, Cloutier T, Plasse L, Paris S. Environmental and genetic factors in the etiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1986; 45: 299-306.
129. Brayne C, Gill C, Huppert FA, Barkley C, Gehlhaar E, Girling DM, O'Connor DW, Paykel ES Vascular risks and incident dementia: results from a cohort study of the very old. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9:175-80
130. Jobst KA, Smith AD, Szatmari M, Molyneux A, Erisi ME, King E, Smith A, Jakowaaski A, McDonald B, Wald N. Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. *Lancet* 1992; 340: 1179-83.
131. Pasquier F, Bail L, Lebert F, Pruvo JP, Petit H. Determination of medial temporal lobe atrophy in early Alzheimer's disease with computed tomography. *Lancet* 1994; 343: 861-2.
132. Laakso MP, Partanen K, Riekkinen P, Lehtovirta M, Helkala EL, Hallikainen M, Hanninen T, Vainio P, Soininen H. Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: An MRI study. *Neurology* 1996;46(3):678-81.
133. Hénon H, Pasquier F, Durieu I, Pruvo JP, Leys D. Medial temporal lobe atrophy in stroke patients: relation to pre-existing dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 641-647.
134. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism an atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 1-21.
135. Pedro-Botet J, Senti M, Nogues X, Rubies Prat J, Roquer J, Dólhabetriague L, Olive J. Lipoprotein and apolipoprotein profile in men with ischemic stroke. Role of lipoprotein(s), triglyceride-rich lipoproteins and apolipoprotein E polymorphism. *Stroke* 1992; 23: 1556-62.
136. Basun H, Corder EH, Guo Z, Lannfelt L, Corder LS; Manton KF, Winblad B, Viitanen M. Apolipoprotein E polymorphism and stroke in a population sample aged 75 years or more. *Stroke* 1996; 27: 1310-5.

137. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Peridak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, Roses AD. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1977-81.
138. Slooter AJC, van Duijn CM. Genetic epidemiology of Alzheimer disease. *Epidemiol Rev.* 1997; 19: 107-19.
139. Duijn CM van. Epidemiology of the dementias: recent developments and new approaches. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 478-88.
140. Slooter AJ, Tang MX, van Duijn CM, Stern Y, Ott A, Bell K, Breteler MM, Van Broeckhoven C, Tatemichi TK, Tycko B, Hofman A, Mayeux R. Apolipoprotein E epsilon4 and the risk of dementia with stroke. A population-based investigation. *JAMA* 1997;277:818-21
141. Slooter AJ, Cruts M, Kalmijn S, Hofman A, Breteler MM, Van Broeckhoven C, van Duijn CM. Risk estimates of dementia by apolipoprotein E genotypes from a population-based incidence study: the Rotterdam Study. *Arch Neurol* 1998;55:964-8 Slooter
142. Pirttila T, Lehtimaki T, Rinne J, Mattila K, Frey H, Nikkari T. The frequency of apolipoprotein E4 allele is not increased in patients with probable vascular dementia. *Acta Neurol Scand* 1996;93:352-4
143. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. 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.
144. Del Ser T. *Volumen de infarto cerebral y demencia vascular*. En J. Matias-Guiu, A. Culebras, G. C. Roman (Eds). *Nuevos conceptos en Demencia vascular*. Prodisa. Barcelona. pags 34-35.
145. Folstein M, Anthony JC, Parhad et al. The meaning of cognitive impairment in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33; 228-235.
146. Etienne D, Kraft J, Wands JR, et al. Cerebral Infarction contributes to the heterogeneity of Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 617
147. Ebly EM, Parhad IM, Hogan DB, Fung TS. Prevalence and types of dementia in the very old: results from the Canadian Study of Health and Aging. *Neurology* 1994; 44: 1593-1600.
148. Brun A, Englund E: A White matter disorder in dementia of the Alzheimer type: a pathoanatomical study. *Ann Neurol.* 1986; 19: 253-262.
149. Del Ser T, Canton R, Hachinski V, Muñoz DG. Estudio clinicopatológico de la enfermedad de Alzheimer con lesiones vasculares asociadas. *Neurología* 1996; 11: 361.
150. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, et al. Association of apolipoprotein E allele ε-4 with late onset familiar and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology.* 1993 ; 43 :1467-1472.

151. Olichney JM, Hansen LA, Hofstetter CR, Grundman M, Katman R, Thal LJ. Cerebral infarction in Alzheimer's disease is associated with severe amyloid angiopathy and hypertension. *Arch Neurol*. 1995; 52 :702-708
152. Hachinski VC. The decline and resurgence of vascular dementia. *Can Med Assoc J* 1990; 142: 107-111
153. Scheinberg P. Dementia due to vascular disease- a multifactorial disorder. *Stroke* 1988; 19: 1291-99.
154. Yoshida F, Sadoshima S, Lino K, Fujishima M. Regional cerebral blood flow in chronic stroke patients with dementia. *Recent Adv Cardiovasc Dis* 1990; 11 (Suppl 1): 83-89.
155. Alzheimer A. Neuere Arbeiten über die Dementia senilis und die auf atheromatöser Gefäßkrankung basierenden Gehirnerkrankheiten. *Monatsschr Psychiatr Neurol* 1898; 3: 101-115.
156. Bornstein NM, Gur AY, Treves TA, Reider-Groswasser I, Aronovich BD, Klimovitzky SS, Varsaano D, Korczyn AD. Do silent brain infarctions predict the development of dementia after first ischemic stroke. *Stroke* 1996 ; 27 : 904-5.
157. Censori B ; Manara O ; Agostinis C, Camerlingo M, Casto L, Galavorri B, Parziguian T, Servalli NC; Cesana B, Belloni G, Mamoli A. Dementia after first stroke. *Stroke* 1996; 27 :1205-1210.
158. Gorelick PB; Brody J; Cohen D; Freels S; Levy P; Dollear W; Forman H; Harris Y. Risk factors for dementia associated with multiple cerebral infarcts. A case-control analysis in predominantly African-American hospital-based patients. *Arch Neurol* 1993; 50: 714-20.
159. Gur AY, Neufeld MY, Treves TA, Aronovich BD, Bornstein NM, Korczyn AD. EEG as predictor of dementia following first ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 1994;90:263-65.
160. Kokmen E, Whisnant JP, O'Fallon WM, Chu CP, Beard CM. Dementia after ischemic stroke. *Neurology*.1996; 19:154-9.
161. Kotila M, Waltimo O, Niemi ML, Laaksonen L. Dementia after stroke. *Eur Neurol*. 1986 ; 25 :134-140
162. Ladurner G, Iliff LD, Lechner H. Clinical factors associated with dementia in ischemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1982; 45:97-101.
163. Moroney JT. Risk factors for incidental dementia after stroke. *Stroke* 1996; 27:1283-89.
164. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Ylikiski R, Hietanen M, Vataja R, Kaste M. Clinical determinants of poststroke dementia. *Stroke* 1998; 29(1): 75-81.
165. Schmidt R, Mechtler L, Kinker PR, Fazekas F, Kinker WR, Freidl W Cognitive impairment after acute supratentorial stroke. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosc*. 1993 ; 243 : 11-15.

166. Inzitari D, Di Carlo A, Pracucci G, Lamassa M, Vanni P, Romanelli M, Spolveri S, Adriani P, Meucci I, Landini G, Ghetti A. Incidence and determinants of poststroke dementia as defined by an informant interview method in a hospital-based stroke registry. *Stroke* 1998; 29:2087-93
167. Zhu L, Fratiglioni L, Guo Z, Aguero-Torres H, Winblad B, Viitanen M. Association of stroke with dementia, cognitive impairment, and functional disability in the very old : A population-based study. *Stroke* 1998; 29(10):2b094-9
168. Hénon H, Pasquier F, Durieu I, Godefroy O, Lucas C, Lebert F, Leys D. Preexisting dementia in stroke patients. Baseline frequency, associated factors, and outcome. *Stroke*. 1997 Dec; 28(12): 2429-2436
169. Alfredsson L, Von Arbin M, De Fraire V. Mortality from and incidence of stroke in Stockholm. *British Medical Journal* 1986; 292: 1299-1303.
170. Tatemichi TK; Paik M; Bagiell E; Desmond DW; Stern Y; Sano M; Hauser WA; Mayeux R. Risk of dementia after stroke in a hospitalized cohort: results of a longitudinal study. *Neurology* 1994; 44: 1885-91.
171. Prencipe M, Ferreti C, Casini A, Santini M, Giubilei F, Culasso F. Stroke, Disability and dementia. *Stroke* 1997; 28: 531-536.
172. Ferruci L, Guralnik JM, Salive MR, Pahor M, Corti MC, Baroni A, Havlik RJ. Cognitive impairment and risk of stroke in the older population. *J Am Geriatric Soc* 1996; 44: 237-241
173. Tatemichi TK; Desmond DW; Paik M; Figueroa M; Gropen TI; Stern Y; Sano M; Remien R; Williams JB; Mohr-JP; *et-al* Clinical determinants of dementia related to stroke. *Ann Neurol*. 1993 Jun; 33 (6): 568-75
174. Gorelick PB. Status of Risk Factors for Dementia Associated with Stroke. *Stroke* 1997; 28 : 459-63.
175. Van Kooten F, et al. The Dutch Vascular Factors in Dementia Study: rationale and design. *J Neurol* 1998; 245(1): 32-39.
176. Davis PH, Clarke WR, Bendixen B, Adams HJ, Woolson RF, Culebras A and the TOAST Investigators. Silent cerebral infarction in patients enrolled in the TOAST study. *Neurology* 1996; 46: 942-948.
177. Meyer JS, Takashima S, Obara K. Silent cerebrovascular lesions occur among elderly normal volunteers besides patients with previous symptomatic strokes. *J Stroke Cerebrovas Dis* 1994; 4: 229-234.
178. Gorelick PB, Chatterjee A, Patel D, Flowerdew G, Dollear W, Taber J, Harris Y. Cranial computed tomographic observations in a multi-infarct dementia: A controlled study. *Stroke* 1992; 23: 804-811.
179. Nath KA. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998 13; 339:478-9
180. Sacco RL, Roberts JK, Jacobs BS. Homocysteine as a risk factor for ischemic stroke: an epidemiological story in evolution. *Neuroepidemiology* 1998;17(4):167-73

181. Pohjasvaara T, Erjinjuntti T, Vataja R, Kaste M. Comparison of Stroke features and disability in daily life in patients with ischemic stroke aged 55 to 70 and 71 to 85 years. *Stroke* 1997; 28: 729-735. Pohjasvaara et al
182. Andersen G, Vestergaard K, Ostergaard Riis J, Ingemsen Nielsen M. Intellectual impairment in the first year following stroke compared to an age-matched population sample. *Cerebrovasc Dis* 1996; 6: 363-369.
183. Classification of Cerebrovascular Diseases III. Ad Hoc Committee of NINDS. *Stroke* 1990; 21: 637-676.
184. Wade DT, Wood VA, Newer RL. Recovery after stroke; the first 3 months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 8:7-13.
185. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American diabetes Association: Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 1998; 21 (suppl1).
186. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975; 23:433-441
187. Cote R, Battista RN, Wolfson C, Boucher J, Adam J, Hachinski V. The Canadian Neurological Scale: Validation and reliability assessment. *Neurology.* 1989; 39: 638-643.
188. Morales JM, Gonzalez-Montalvo JL, Bermejo F, Del Ser T. The screening of mild dementia with a shortened Spanish version of the "Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly". *Alzheimer's Dis Assoc Disorders.* 1995; 9:105-111.
189. Jorm AF, Korten AE. Assessment of cognitive decline in the elderly by informant interview. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 209-213.
190. Del Ser T, Morales JM, Barquero MS, Cantón R, Bermejo F. Application of a Spanish version of the "Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly" in the clinical assessment of dementia. *Alzheimer's Dis Assoc Disorders* 1997; 11: 3-8
191. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel index. *Md State Med J.* 1965; 15:61-65.
192. Baztán et al. Traducción del "Barthel Index". *Rev. Esp. Geriatr. y Gerontol.* 1993; 28: 32-40
193. Leys D, Pruvo JP, Petit H, Gaudet Y, Clarisse J. Maladie d'Alzheimer: analyse statistique des résultats du scanner X. *Rev Neurol (Paris)* 1989; 145: 134-139.
194. Aharon-Peretz J, Cummings JL, Hill MA. Vascular dementia and dementia of the Alzheimer type: cognition, ventricular size and leuko-araiosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 719-721.
195. Lindgren A, Brattstrom L, Norrving B, Hultberg B, Andersson A, Johansson BB. Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke. *Stroke* 1995; 26: 795-800
196. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PE. "Mini-mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975; 12: 189-198.

197. Gauthier L, Dehaut F, Joanette Y, The bells test: A quantitative and qualitative test for visual neglect. *Int J Neuropsychol* 1989; 11: 49-54.
198. Borkowsly JG, Benton AL, Spreen O. Word fluency an brain damage. *Neuropsychologia*. 1967; 5: 135-140.
199. Goodglass H, Kaplan E. The assessment of aphasia and related disorders. 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger 1983.
200. Derenzi E, Vignolo LA. The token test: A sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. *Brain*. 1962, 85: 665-678.
201. Peña-Casanova J. Programa integrado de exploración neuropsicológica "Test Barcelona". Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas. Masso, Barcelona 1991.
202. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 1988; 38; 900-903.
203. Wechler D. A Standardized memory scale for clinical use. *J Psycho*. 1945; 19: 87-95.
204. Wechler D. The measurement an appraisal of adult intelligence. Willians an Wilkins (4th edition) 1958. Baltimore. Spanish translation by T.E.A. Madrid 1982. TEA Ediciones S.A.
205. Gonzalez Montalvo JI. Creación y validación de un test de lectura para el diagnóstico del deterioro mental en el anciano. Tesis doctoral. Universidad complutentes. Madrid 1991.
206. Shinar D, Gross CR, Price TR, Banko M, Bolduc PL, Robinson RG. Screening for depression in stroke patients. The reliability and validity of the center for Epidemiologic Studies Depression scale. *Stroke* 1986; 17: 241-245.
207. Lawton MP, Brody EM, Assessment of Older People: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1989; 9: 179-186.
208. Hughes CP, Berg L, Danzinger WL *et al*. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiat* 1988; 140: 566-572.
209. SPSS. Statistical Package for Social Sciences (computer program). Windows version, release 7.5. Chicago. SPSS 1997.
210. Zuber M. *Epidemiology of dementia occurring after stroke*. In D. Leys, F. Pasquier, P.Scheltens (Eds). *Stroke and Alzheimer's disease*. Holland Academic Graphics, Netherlands, 1998; pags 19-27.
211. Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, Cha R, Kokmen E, O'Brien PC, Palumbo PJ. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: A population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 301-308
212. Patel SV. Pharmacotherapy of cogitive impairmet in Azheimer's disease: a review. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1995; 8: 81-95.
213. Marmot MG, Poulter NR. Primary prevention of stroke. *Lancet* 1992; 239: 344-347.

214. Graves AV, van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L, Heyman A; Jorm AF, Kokmen E *et al* Alcohol and tobacco consumption to incident Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 347-355.
215. Furberg CD, Patsy BN, Manoli TA, Gardin JM, Smith VE, Rautahaju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects. The cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol* 1994; 24: 236-241
216. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Study: final results. *Circulation*. 1991; 84: 527-539.
217. Brass LM, Krumholz HM, Scinto JM, Radford M. Warfarin use among patients with atrial fibrillation. *Stroke* 1997; 28: 2382-89.
218. Mach JR Jr, Korchik WP, Mahowald MW. Dialysis dementia. *Clin Geriatr Med* 1988; 4:853-67
219. Charney DI, Walton DF, Cheung AK. Atherosclerosis in chronic renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2(6):876-82
220. French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996; 1216-21.
221. Verhey FR, Ponds RW, Rozendaal N, Jolles J. Depression, insight, and personality changes in Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1995;8:23-7
222. Nagaratnam N, Lewis-Jones M, Scott D, Palazzi L Behavioral and psychiatric manifestations in dementia patients in a community: caregiver burden and outcome. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12:330-4
223. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60, II: prognosis. *Scott Med J* 1957; 2; 200-215.
224. Fabrigoule C, Rouch I, Taberly A, Letenneur L, Commenges D, Mazaux JM, Orgogozo JM, Dartigues JF. Cognitive process in preclinical phase of dementia. *Brain* 1998;121: 135-41
225. Woo J, Lamchu K, Kay P, Wong Hay, Teoh R, Nicholls MG. The influence of hyperglycemia and DM on immediate and 3-month morbidity and mortality after acute stroke. *Arch Neurol*, 1990 ; 47 :1174-77.
226. Beard CM, Kokmen E, O'Brien PC, Ania BJ, Melton LJ. Risk of Alzheimer's disease among elderly patients with anemia: population-based investigations in Olmsted County, Minnesota. *Ann Epidemiol* 1997; 7: 219-224
227. Qureshi AI, Hanson DL, Jones JL, Janssen RS. Estimation of the temporal probability of human immunodeficiency virus (HIV) dementia after risk stratification for HIV-infected persons. *Neurology* 1998;50:392-7
228. Boosalis MG, Ott L, Levin AS, Slag MF, Morley JE, Young B, McClain CJ. Relationship of visceral proteins to nutritional status in chronic and acute stress. *Crit Care Med* 1989; 17: 741-747

VIII. ANEXOS.

ANEXO 1: CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE DEMENCIA VASCULAR (NINDS-AIREN)

I. DEMENCIA VASCULAR PROBABLE: Incluye todos los siguientes criterios:

1. Demencia:

- Deterioro cognoscitivo que se manifiesta por una pérdida de memoria y alteración de otros dos o más áreas cognitivas (orientación, atención, funciones visuales-espaciales, lenguaje, funciones ejecutivas, control motor, praxis)
- Establecido por exploración clínica y documentado por examen neuropsicológico.
- Los déficits deben suponer un trastorno funcional de actividades de la vida diaria independientes de los defectos físicos.
- Se excluyen los trastornos de la conciencia, el delirio, la psicosis, la afasia grave o los trastornos sensomotores que impidan el examen.

2. Enfermedad cerebrovascular

- Presencia de signos neurológicos compatibles con accidente cerebrovascular (signos focales en la exploración neurológica) haya o no historia previa de ictus.
- Existencia asociada de lesiones cerebrovasculares relevantes en neuroimagen como infartos cerebrales múltiples, infarto único en área estratégica (*girus angularis*, tálamo, áreas fontobasales, territorios de arterias cerebrales anteriores o posteriores), lagunas múltiples en ganglios basales y sustancia blanca y lesiones extensas de la sustancia blanca periventricular y subcortical profunda.

3. Relación entre los dos trastornos:

Es necesario, además, que exista una relación causal y temporal entre la enfermedad cerebrovascular y la demencia. Esta relación puede establecerse por:

- Aparición de la demencia durante los primeros meses siguientes a un ictus (demencia tras ictus)
- Deterioro cognitivo brusco.
- Evolución fluctuante o escalonada del deterioro cognitivo.

Las características clínicas compatibles con el diagnóstico PROBABLE de la demencia vascular son las siguientes:

- a. Presencia de un trastorno precoz de la marcha
- b. Antecedentes de inseguridad y frecuentes caídas injustificadas
- c. Aparición precoz de frecuencia o urgencia miccional y otros síntomas urinarios no explicados por una enfermedad urológica
- d. Parálisis pseudo bulbar
- e. Cambios de personalidad, abulia, depresión, labilidad emocional y otros déficits subcorticales entre los que se incluyen el retardo psicomotor y la función ejecutiva anómala.

Características que hacen INCIERTO o IMPROBABLE el diagnóstico de demencia vascular:

- a. Aparición temprana de un déficit mnésico y empeoramiento progresivo de la función mnésica u otra función cognoscitiva (afasia sensorial transcortical, apraxia, agnosia) en ausencia de correspondientes lesiones focales en la exploración radiológica.
- b. Ausencia de signos neurológicos focales aparte del trastorno cognoscitivo.
- c. Ausencia de lesiones cerebrovasculares en la TC o en la RMN.

II. DEMENCIA VASCULAR POSIBLE: presencia de demencia y de signos neurológicos focales:

- sin confirmación radiológica de enfermedad cerebrovascular definitiva, o
- sin relación temporal clara entre la demencia y la enfermedad cerebrovascular, o
- en pacientes con inicio lento y curso variable de los déficits cognoscitivos.

III. DEMENCIA VASCULAR DEFINITIVA:

- 1) Criterios clínicos de una demencia vascular probable.
- 2) Indicios histopatológicos de enfermedad cerebrovascular mediante biopsia o necropsia.
- 3) Ausencia de haces neurofibrilares y placas neuríticas en número mayor al esperado por la edad.
- 4) Ausencia de otros trastornos clínicos o patológicos capaces de producir una demencia.

Para la investigación, la demencia vascular puede clasificarse en las siguientes subcategorías según las características clínicas radiológicas y neuropatológicas:

- Demencia vascular cortical
- Demencia vascular subcortical
- Enfermedad de Binswagner
- Demencia talámica
- Angiopatía cerebral amiloide.

El término *Enfermedad de Alzheimer con enfermedad cerebrovascular* debe utilizarse en los pacientes que cumplan los criterios de Enfermedad e Alzheimer probable y presenten también indicios clínicos o radiológicos de enfermedad cerebrovascular. Debe evitarse el término “demencia mixta”.

ANEXO 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DEMENCIA: DSM IV.

Aparición y progresión de múltiples defectos cognitivos que incluyen deterioro de la memoria y al menos uno de los siguientes trastornos: afasia, apraxia, agnosia, o alteraciones de la función ejecutiva. Estos déficits han de ser los suficientemente graves como para causar deterioro de la vida profesional o social y un declive respecto al nivel previo existente.

- I. Desarrollo de múltiples defectos cognitivos manifestados por ambos:
 - A. Deterioro de memoria (registro, retención, evocación, reconocimiento)
 - B. Deterioro cognitivo manifestado por al menos:
 1. Afasia
 2. Apraxia
 3. Agnosia
 4. Trastorno en funciones de ejecución.

- II. Alteración de la vida familiar, social y profesional. Deterioro con respecto a un nivel previo de funcionamiento intelectual.

- III. Signos y síntomas neurológicos focales (p.ej, reflejo cutáneo plantar extensor, parálisis pseudobulbar, anomalías de la marcha) o evidencias radiológicas que indican enfermedad cerebrovascular y que se relacionen etiológicamente con la patología.

- IV. Los déficits no puede aparecer exclusivamente durante el curso de un delirio.

ANEXO 3. GRADOS DE INTENSIDAD DE LA DEMENCIA: ESTADIAJE CDR.

GRADOS	Descripción
0	Independencia en el trabajo, compras, finanzas y actividad social.
0,5	Alteración en las actividades reseñadas leve o dudosa.
1	Pérdida de independencia en las actividades reseñadas, aunque puede realizar algunas
2	Requiere asistencia en la higiene personal.
3	Requiere asistencia en el cuidado personal. Incontinencia frecuente.

