

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU

SERVICIO DE NEUROLOGIA

Análisis comparativo de la leucoaraiosis en la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Binswanger y los infartos lacunares. Estudio por Resonancia Magnética convencional y espectroscópica

**Tesis presentada por:
Carlos Justo Valencia Calderón
para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía**

**Directores:
Dr. Josep Lluís Martí i Vilalta
Dr. Joan Martí i Fàbregas**

Barcelona, 2002

A mi esposa Ana Isabel,

A mis Padres

AGRADECIMIENTO:

A los directores de esta tesis, Drs. Josép Lluís Martí i Vilalta y Joan Martí i Fábregas. Por sus cualidades humanas y profesionales. Simplemente, este trabajo es más de ellos que mío, ya que sin sus constantes ayudas no se habría empezado ni terminado esta tesis.

Al Dr. Jesús Pujol, pilar importante en los estudios por RM convencional y espectroscópica realizados en el Centro de Resonancia Magnética de Pedralbes, quien, con sus sugerencias de inapreciable valor, mejoró significativamente este trabajo.

A la Dra. Carmen García, Neuropsicóloga del Servicio de Neurología de este hospital, por haber realizado el estudio neuropsicológico de la presente tesis.

Al Dr. Isidro Ferrer, Neuropatólogo del Hospital Prínces D'Espanya, quien cedió amablemente las imágenes que ilustran la sección de correlación patológica de esta tesis.

Al Dr. Ignasi Gich, del Servicio de Epidemiología y Salud Pública de este hospital, por haber dado el peso del análisis estadístico de esta tesis. Gracias por su paciencia y disponibilidad.

A todo el personal médico, de enfermería y administrativo del Servicio de Neurología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Todos y cada uno de ellos han contribuido de manera valiosa a esta tesis.

Finalmente, a todos los pacientes que conformaron la serie. Los únicos imprescindibles. Mi deuda con ellos aun no está saldada.

*No importa lo que se hace, sino por qué se hace. No importa con cuánta
energía se hace, sino con cuánto amor se realiza.*

Esta tesis se ha realizado con el soporte económico de una Beca otorgada por la Fundación *La Marató TV3* (005/97).

INDICE

Indice General**I. INTRODUCCION**

Concepto de Leucoaraiosis	1
Epidemiología de la Leucoaraiosis	9
Fisiopatología de la Leucoaraiosis	12
Vascularización	12
Hipertensión arterial	14
Hipotensión arterial	18
Variabilidad en la tensión arterial	18
Hiperviscosidad	19
Apnea obstructiva del sueño	19
Clínica de la Leucoaraiosis	24
Correlación patológica de la leucoaraiosis	29
Pronóstico de la Leucoaraiosis	34
Aportación de la Resonancia Magnética Espectroscópica (RME) en el estudio de la Leucoaraiosis	36
¿Qué metabolitos se observan en la RME?	38
¿Cuál es el patrón de la RME en el individuo normal?	44
RM espectroscópica en la enfermedad de Alzheimer	45
RM espectroscópica en la demencia vascular	46
Hipótesis de trabajo	48
II. PACIENTES Y METODOS.	
Pacientes	50
Criterios de exclusión	50

Criterios de inclusión:	50
Método	54
Estudio básico	57
Estudio Neuropsicológico	57
Valoración de factores de riesgo vascular	64
Resonancia Magnética Cerebral	65
Leucoaraiosis: Criterios y cuantificación	68
Leucoaraiosis: Áreas de distribución	70
Infartos lacunares: Criterios y cuantificación	71
Resonancia Magnética Espectroscópica	73
Procesamiento de datos	75
Análisis de las imágenes	77
Análisis estadístico	77
III. RESULTADOS.	
Pacientes incluidos	79
Datos demográficos y factores de riesgo	80
Función cognitiva	83
Hallazgos por resonancia magnética convencional	84
Infartos lacunares: Cantidad	84
Infartos lacunares: Distribución	86
Leucoaraiosis: Cantidad	87
Leucoaraiosis: Distribución topográfica y por grupos	91
Hallazgos por resonancia magnética espectroscópica	94
Descriptivos de los metabolitos analizados	95

Correlación entre los hallazgos analíticos y de resonancia magnética	101
--	-----

IV. DISCUSION.

Diferencias epidemiológicas	103
-----------------------------	-----

Diferencias en el volumen de la leucoaraiosis	106
---	-----

Diferencias en la topografía de la leucoaraiosis	110
--	-----

Diferencias metabólicas	111
-------------------------	-----

V. CONCLUSIONES.	121
-------------------------	-----

VI. REFERENCIAS.	123
-------------------------	-----

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Leucoaraiosis en estudios de neuroimagen	3
--	---

Figura 2. Lesiones hiperintensas en secuencia FLAIR	5
---	---

Figura 3. Reconstrucción tridimensional de la leucoaraiosis	8
---	---

Figura 4. Representación del sistema ventricular normal	13
---	----

Figura 5. Fibrino-hialinosis	16
------------------------------	----

Figura 6. Fisiopatología de la leucoaraiosis	23
--	----

Figura 7 A y B. Leucoaraiosis y función cognitiva	25
---	----

Figura 7 C y D. Leucoaraiosis y deterioro cognitivo	28
---	----

Figura 8. Macroscopía de la leucoaraiosis	30
---	----

Figura 9. Macroscopía de infartos lacunares	33
---	----

Figura 10. Espectroscopía protónica de la sustancia blanca	42
--	----

Figura 11. Tamaño de la muestra estudiada	56
---	----

Figura 12. Diferencias en las secuencias en T2 y protónica	66
--	----

Figura 13. Leucoaraiosis tridimensional <i>in situ</i>	67
Figura 14. Leucoaraiosis en pacientes de cada grupo	69
Figura 15. Macroscopía del estado criboso	72
Figura 16. Análisis espectroscópico de la sustancia blanca	74
Figura 17. Transformación de Fourier	76
Figura 18. Infartos lacunares por grupos	85
Figura 18. Leucoaraiosis por grupos: puntuación lesional	86
Figura 19. Leucoaraiosis por grupos: puntuación global	89
Figura 20. Leucoaraiosis por grupos: puntuación por subgrupos	102
Figura 21. Leucoaraiosis en la enfermedad de Binswanger	90
Figura 22. Ratio INO/NAA	98
Figura 23. Ratio NAA/COL	98
Figura 24. Espectro en pacientes de cada grupo	99

Indice de tablas

Tabla 1. Causas de lesiones hiperintensas en sustancia blanca	6
Tabla 2. Bioquímica en resonancia magnética espectroscópica	41
Tabla 3. Metabolitos en la espectroscopía protónica	43
Tabla 4. Criterios para enfermedad de Alzheimer	51
Tabla 5. Criterios para enfermedad de Binswanger	53
Tabla 6. Criterios para infartos lacunares	54
Tabla 7. Test del Mini mental state examination	58
Tabla 8. Escala de Hamilton para la depresión	60
Tabla 9. Diseño protocolizado para el estudio	63
Tabla 10. Características de la población de estudio	82

Tabla 11. Análisis del minimal entre grupos	83
Tabla 12. Tablas de contingencia de la distribución de los infartos	86
Tabla 13. Distribución de la leucoaraiosis por grupos	87
Tabla 14. Areas de mayor distribución de la leucoaraiosis	88
Tabla 15. Descriptivos y anova de los metabolitos estudiados	95
Tabla 16. Anova: INO/NAA	96
Tabla 17. Prueba post-hoc: INO/NAA	96
Tabla 18. Anova: NAA/COL	97
Tabla 19. Prueba post-hoc: NAA/COL	97
Tabla 20. Correlaciones entre leucoaraiosis y otras variables	101
Tabla 21. Estudios de espectroscopía en las demencias	113
Tabla 22. Estudios de espectroscopía en diferentes patologías	111

I. INTRODUCCION

“Los conceptos son útiles si sintetizan el conocimiento existente en una hipótesis que puede ser probada”.

Hachinski, 1991.

CONCEPTO DE LEUCOARAIOSIS

El avance en los sistemas sanitarios, en los conocimientos médicos y las mejoras en la calidad de vida, han contribuido a que la expectativa de vida de las personas en los países desarrollados pueda superar los 80 años. Esto ha permitido observar el aumento de la frecuencia de enfermedades comunes en la tercera edad, de las cuales, una de las más relevantes es la demencia.

Las dos etiologías más frecuentes de la demencia son la degenerativa, con la enfermedad de Alzheimer (EA) como causa principal, y las de etiología vascular o demencia vascular, dentro de la cual se encuentra con una prevalencia reducida la encefalopatía arterioesclerótica subcortical o enfermedad de Binswanger (EB).

Dado que, por una parte, el diagnóstico de las demencias no es suficiente ni definitivo por medios clínicos, y por otra parte, el diagnóstico patológico no modifica la evolución de la enfermedad, actualmente se pone énfasis en el diagnóstico por estudios de neuroimagen.

En los últimos años, con el advenimiento de la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), se han podido observar lesiones en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales de pacientes de estos dos grupos etiológicos de demencia, la degenerativa y la vascular, así como en

pacientes de edad avanzada sin deterioro cognitivo con o sin factores de riesgo vascular.

En 1987, Hachinski utilizó el término leucoaraiosis (del griego leuko = blanco, y araios = rarefacción) para referirse a una alteración en las imágenes de TC y de RM cerebral (secuencias T2 y densidad protónica) que consiste en zonas de hipodensidad o de hiperintensidad, respectivamente, en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales, tanto en las regiones periventriculares como en las subcorticales (centro semioval) (1). Las lesiones pueden ser puntiformes o más extensas, focales o difusas. Con este término no propuso ninguna correlación clínica o patológica, sino que tan sólo dio nombre a unas imágenes anormales relativamente frecuentes. Se trata por tanto de un término de neuroimagen descriptivo que puede asociarse a diversas situaciones clínicas y patológicas, y heterogéneo ya que incluye diversos tipos de alteraciones morfológicas. A pesar de que, desde la introducción de este término se han producido importantes avances sobre su epidemiología, fisiopatología, correlaciones patológicas y pronóstico, el significado clínico de estas imágenes, tanto en individuos demenciados como en no demenciados es controvertido.

Mientras que en la TC la leucoaraiosis se observa como una hipodensidad localizada en la sustancia blanca periventricular y de centros semiovais, en la RM se observa como lesiones hiperintensas en secuencias de densidad protónica, T2 y FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery), y poco visible en las secuencias T1. No cabe duda que la RM es más sensible que la TC para detectar leucoaraiosis, aunque es también menos específica (**Figura 1**).

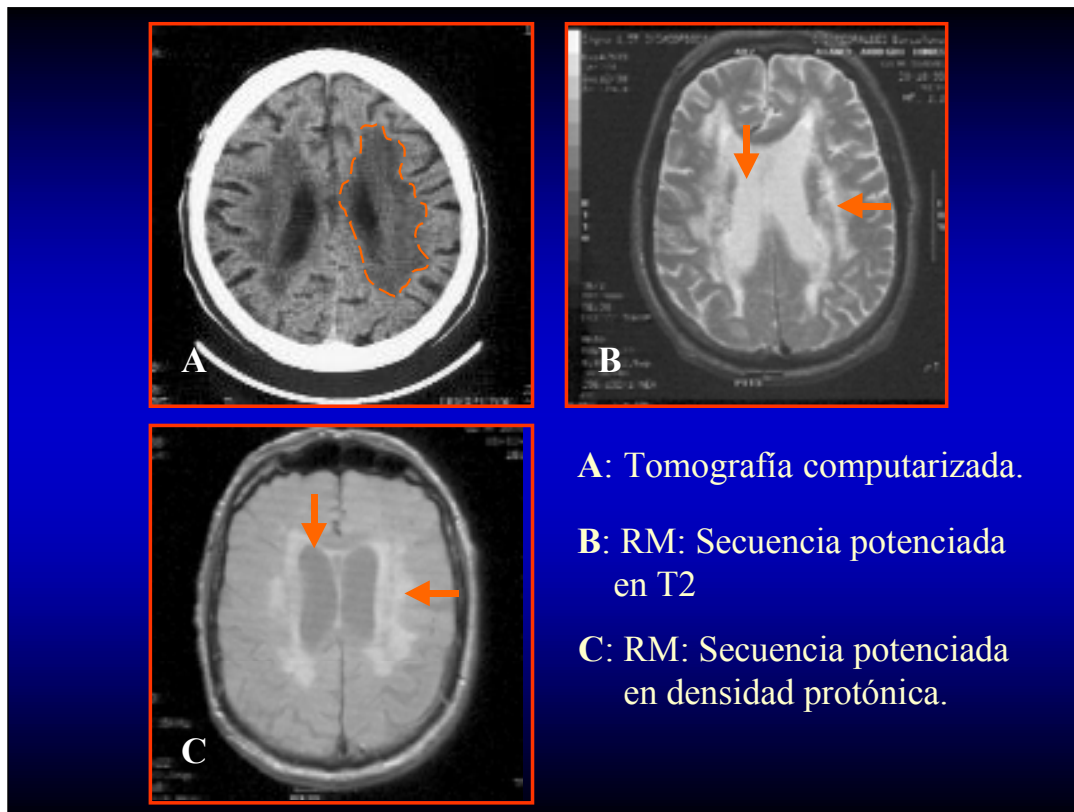


Figura 1. A) Tomografía computarizada, en la que se observa la leucoaraiosis representada por un área hipodensa subcortical que rodea los ventrículos laterales (enmarcada en líneas rojas discontinuas). B) Secuencia T2 de resonancia magnética que permite observar la extensión de la leucoaraiosis, pero no la delimita del sistema ventricular. C) La secuencia en densidad protónica, que obtiene imágenes directamente proporcionales a la densidad de los núcleos de hidrógeno, diferencia claramente el agua contenida en la leucoaraiosis del agua del líquido cefalorraquídeo.

Por otro lado, es frecuente observar hiperintensidades rodeando las astas ventriculares frontales (gorros) y también bandas hiperintensas lineales bordeando los ventrículos laterales (**Figura 2**), que actualmente se consideran parte del envejecimiento fisiológico o variantes de la normalidad. Sin embargo, es importante distinguir las lesiones hiperintensas propias de la leucoaraiosis de otras lesiones hiperintensas presentes en una amplia variedad de enfermedades (2) como las que aparecen en la **tabla 1**. Aunque una discusión detallada de estas leucoencefalopatías está fuera de los objetivos de esta tesis, las características clínicas, la presencia de factores de riesgo vascular, la edad del paciente, la presencia o ausencia de historia familiar y los hallazgos de las pruebas de neuroimagen a menudo sugieren el diagnóstico correcto.

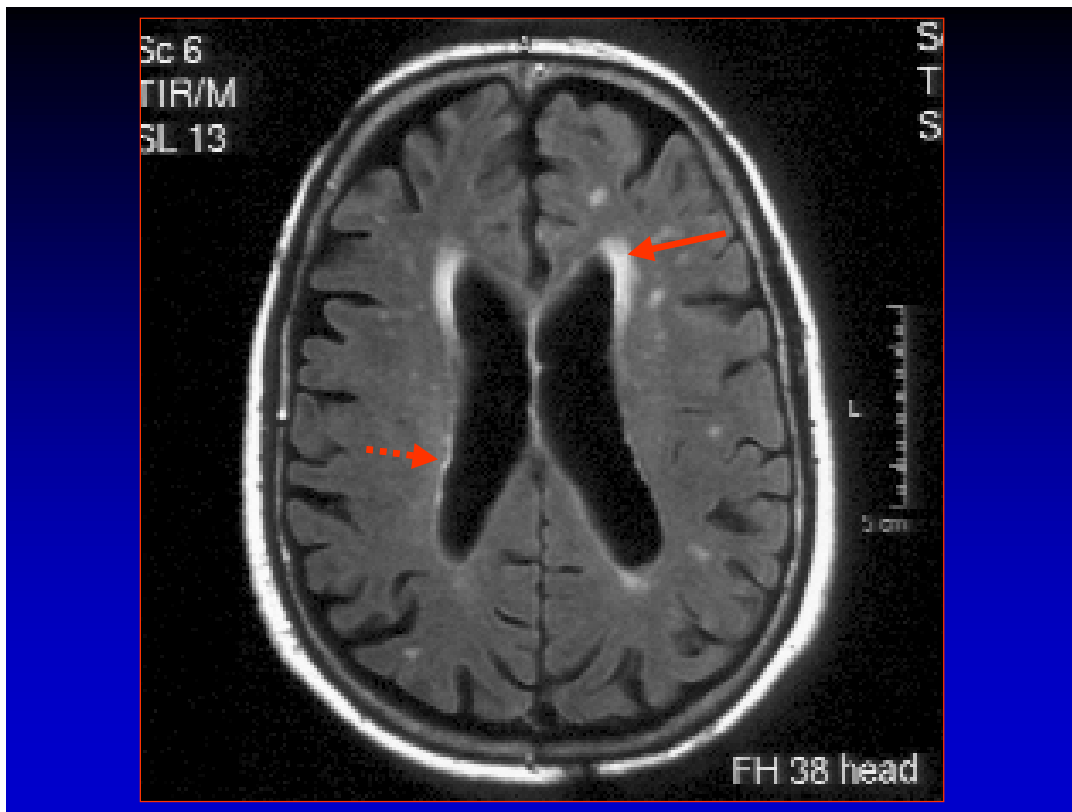


Figura 2. Resonancia magnética en secuencia FLAIR de un paciente hipertenso de 76 años sin deterioro cognitivo, en la que se pueden observar “gorros” hiperintensos (flecha continua) en las astas frontales, y bandas lineales (flechas discontinuas) en la pared de los ventrículos laterales.

Tabla 1. Causas de lesiones hiperintensas en la sustancia blanca cerebral

Causa	Agente o condición
Tóxicas	Agentes antineoplásicos (irradiación craneal, metotrexate, carmustina, cisplatino, citarabina, fluoracilo, levamisole, fludarabina, tiotepa, interleukina-2, interferon alfa), fármacos inmunosupresoras (ciclosporina, tacrolimus), agentes antimicrobianos (amfotericina B, hexaclorofeno), drogas de abuso (tolueno, etanol, cocaína, 3-4-metilenedioximetanfetamina, heroína intravenosa, heroína inhalada), tóxicos ambientales (monóxido de carbono, arsénico, tetracloruro de carbono)
Genéticas	Leucodistrofias (leucodistrofia metacromática, enfermedad de Krabbe, adrenoleucodistrofia, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher), aminoacidurias (fenilcetonuria, enfermedad de orina de jarabe de arce)
Degenerativas	Enfermedad de Alzheimer
Enfermedades desmielinizantes	Esclerosis múltiple, encefalomiелitis diseminada aguda, encefalomiелitis hemorrágica aguda, enfermedad de Schilder, enfermedad de Marburg, enfermedad de Baló (esclerosis concéntrica)
Infecciones	Complejo demencia SIDA, leucoencefalopatía multifocal progresiva, panencefalitis esclerosante subaguda, panencefalitis ruboelar progresiva, encefalitis varicela-zóster, encefalitis por citomegalovirus, encefalopatía de Lyme, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
Trastornos metabólicos	Deficiencia de cobalamina, deficiencia de folato, hipoxia, encefalopatía hipertensiva, eclampsia, edema cerebral de las grandes alturas, deficiencia de α -galactosidasa

	(enfermedad de Fabry)
Trastornos vasculares	Enfermedad de Binswanger, angiopatía amilóide cerebral, arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)
Traumaticas	Degeneración axonal difusa secundaria a trauma craneal
Autoinmunes	Lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Sjogren.
Hidrocefalia	Hidrocefalia normotensiva

Existen diversas escalas para cuantificar la leucoaraiosis, que obtienen resultados diferentes por los criterios que utilizan. Algunas escalas valoran las lesiones hiperintensas observadas en la RM, muchas de las cuales están validadas y ampliamente utilizadas. Del mismo modo, existen escalas aplicables solo a los estudios por TC. La mayoría utilizan estimaciones visuales semicuantitativas y la concordancia entre las diferentes escalas es insuficiente. Ninguna de estas escalas ha demostrado superioridad frente a las otras (3,4). Esto probablemente se deba a que la inspección visual puede estar afectada por la tonalidad de grises que se utilice tanto en la pantalla como en las placas reveladas. Por otra parte, el cálculo mediante ordenador del volumen de lesión en cortes transversales suele ser muy complejo y costoso. Esto último se ilustra en un estudio por resonancia magnética con secuencias fast y spin-echo con cortes menores de 3 mm que se observa en la **figura 3**, donde al hacer una reconstrucción tridimensional, podemos observar la leucoaraiosis de forma muy irregular y heterogénea, en la cual es difícil realizar una cuantificación volumétrica exacta.

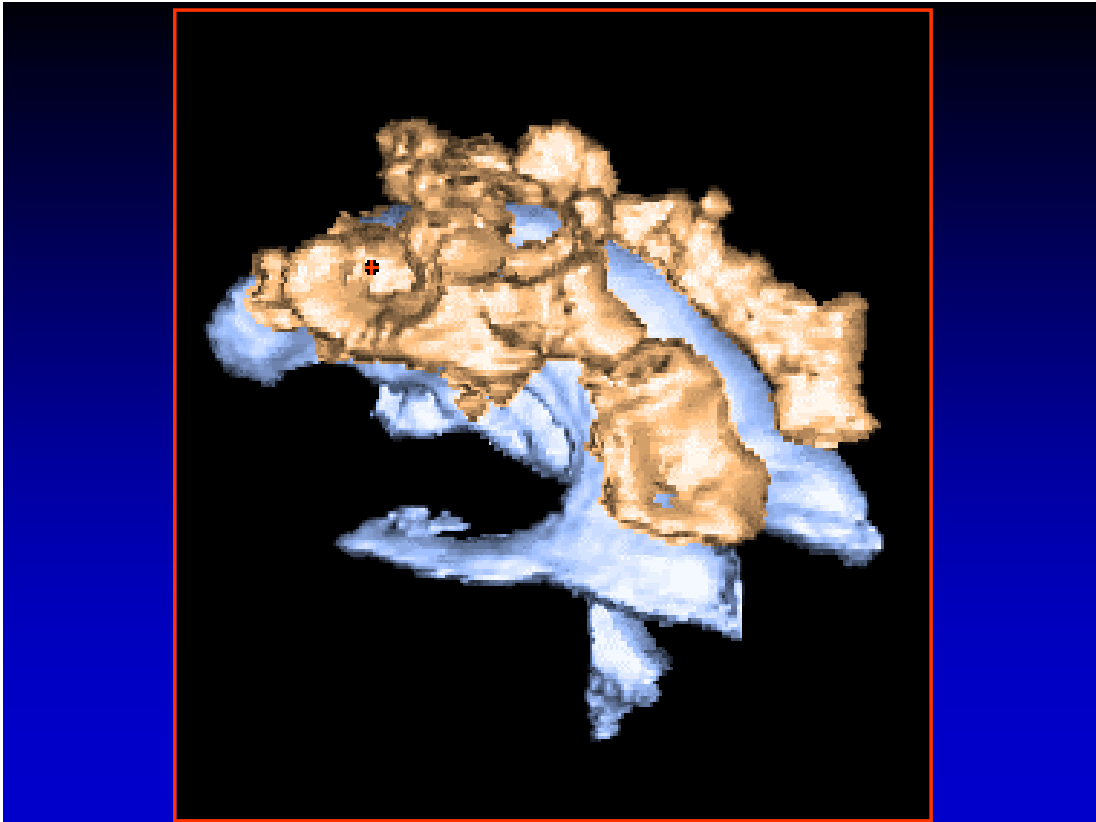


Figura 3. Resonancia magnética tridimensional del sistema ventricular (color azul) de un paciente con enfermedad de Binswanger, en la cual se observa una imagen irregular (color marrón) sobre toda la superficie de ambos ventrículos laterales, que corresponde a leucoaraiosis. El análisis de esta figura permite comprender la dificultad de realizar una cuantificación exacta de la leucoaraiosis.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA LEUCOARAIOSIS

La leucoaraiosis es detectable en el 9-19% de sujetos adultos normales (5,6), y tanto su frecuencia como su cantidad aumenta con la edad, hasta el punto que para diversos autores forma parte del envejecimiento fisiológico. Así, se puede observar en el 22% de sujetos menores de 40 años (7), y en un 30-92% en mayores de 60 años (5,6). Esta asociación es independiente de la existencia de factores de riesgo vascular. En el *Rotterdam Scan Study*, un estudio poblacional prospectivo basado en 1077 sujetos entre 60 y 90 años, sólo 8% de ellos estaban libres de lesiones hiperintensas subcorticales, 20% estaban libres de lesiones periventriculares y 5% no tenían lesiones en ninguna de estas zonas (8).

En una serie de 2289 pacientes con un primer episodio de enfermedad vascular cerebral del *Lausanne Stroke Registre* en 1996, se encontró que 155 pacientes (6.8%) tenían algún grado de leucoaraiosis, 96.1% isquémicos (149), y sólo 3.9% (6 casos) eran hemorrágicos (9).

La delimitación de la importancia de diversos factores de riesgo para la leucoaraiosis se ha visto dificultada por la heterogeneidad en el diseño de los estudios que la han analizado. Sin embargo, la mayoría de series coinciden en destacar que la hipertensión arterial (HTA) y la edad se relacionan directamente con la leucoaraiosis (10-14).

La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo para la aparición de leucoaraiosis. En un estudio longitudinal con un seguimiento de aproximadamente 20 años, se encontró una asociación en forma de **J** entre los

cambios de la tensión arterial diastólica y la leucoaraiosis, en pacientes con historia de infarto de miocardio (8). Esta asociación podría estar influenciada por la existencia de otros factores de riesgo presentes en la edad avanzada. Sin embargo, cuando se ajustan todos los factores de riesgo cardiovasculares, no se altera esta asociación, lo cual sugiere que la leucoaraiosis está independientemente relacionada a la hipertensión arterial y que puede ser una consecuencia de esta.

Este comportamiento en forma de **J** de la leucoaraiosis y la tensión arterial podría deberse a una terapéutica antihipertensiva muy agresiva, con disminución de la tensión arterial por debajo de niveles aconsejados, contribuyendo así a esta forma en **J**. Sin embargo, aquellos pacientes con patología vascular avanzada, posiblemente por hipertensión arterial crónica, pueden tener alterada la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral. En personas normales, el flujo sanguíneo cerebral se mantiene por mecanismos de autorregulación durante los cambios de tensión arterial. La alteración de esta autorregulación desplaza el límite inferior en la cual esta autorregulación funciona adecuadamente a niveles más altos de tensión arterial, de manera que aún en condiciones de normotensión, aquellos pacientes pueden experimentar hipoperfusión cerebral.

Otras entidades que aumentan la presentación de leucoaraiosis son la enfermedad vascular cerebral, principalmente infartos lacunares y hemorragias cerebrales (5, 15-17). Así, en pacientes con ataques isquémicos transitorios, infartos cerebrales o hemorragia intracerebral, aquellos pacientes con demencia posterior a su enfermedad vascular cerebral mostraron, en sus

tomografías basales, leucoaraiosis tres veces más que los pacientes no demenciados (18)

La leucoaraiosis suele ser más marcada en sujetos con deterioro cognitivo. En pacientes con demencia de probable etiología vascular, se detecta leucoaraiosis en el 41-100% por TC y en el 64-100% por RM, localizada en el 50% de los casos a nivel subcortical y de estos, el 80% a nivel periventricular (17). En la enfermedad de Alzheimer, se detecta en el 19-78% mediante TC y en el 7.5-100% mediante RM (10, 12), siendo el 20-25% subcortical y de estos, del 26 al 70% periventricular.

Otros factores relacionados con la leucoaraiosis son los episodios de hipotensión arterial, hiperfibrinogenemia, enfermedad cardíaca isquémica, diabetes mellitus, consumo de alcohol, tabaquismo, hiperlipidemia (6,19,20).

De forma resumida podemos decir que la leucoaraiosis aparece:

- a) entre el 9 y 19% de sujetos normales (22% en < de 40 años; 30-92% en > de 60 años)
- b) en el 6.8% de sujetos con un primer episodio de EVC (96.1% isquémicos y 3.9% hemorrágicos)
- c) en el 41 a 100% de pacientes con demencia vascular
- d) en el 19 a 78% de pacientes con enfermedad de Alzheimer

FISIOPATOLOGÍA DE LA LEUCOARAIOSIS

Un importante número de estudios basados en datos anatómicos, clínicos ó fisiopatológicos y experimentales soporta la hipótesis de que la leucoaraiosis resulta de una lesión cerebral de tipo isquémico. Para comprender los mecanismos de producción de la leucoaraiosis es preciso conocer las peculiaridades de la vascularización de la sustancia blanca cerebral.

VASCULARIZACION.

La sustancia blanca de los hemisferios cerebrales está nutrida por arterias penetrantes medulares que nacen en ángulo recto de las arterias corticales piales. Estas arterias medulares son de gran longitud (20 - 50 mm), atraviesan la corteza en sentido perpendicular y se introducen en la profundidad del cerebro siguiendo el curso de las fibras mielínicas. No reciben ni emiten colaterales y llegan a su destino cerca de los ventrículos perfundiendo un cilindro de sustancia blanca. Son por tanto arterias terminales. En su origen, estas arterias tienen un diámetro de 100-200µm, calibre que no se modifica en su trayecto. La región de sustancia blanca adyacente a la pared ventricular está vascularizada por arteriolas ventriculófugas provenientes de las arterias subependimarias. Estas arteriolas se dirigen al encuentro de las arteriolas medulares que llegan desde la superficie cerebral aunque sin producirse anastomosis entre ellas. Este patrón de vascularización sugiere que la sustancia blanca, especialmente la que se encuentra circunvecina al cuerpo de los ventrículos laterales, se encuentra en una zona vascular limítrofe, y es particularmente susceptible a la lesión isquémica como resultado de la disminución sistémica o regional del flujo sanguíneo cerebral (**Figura 4**)

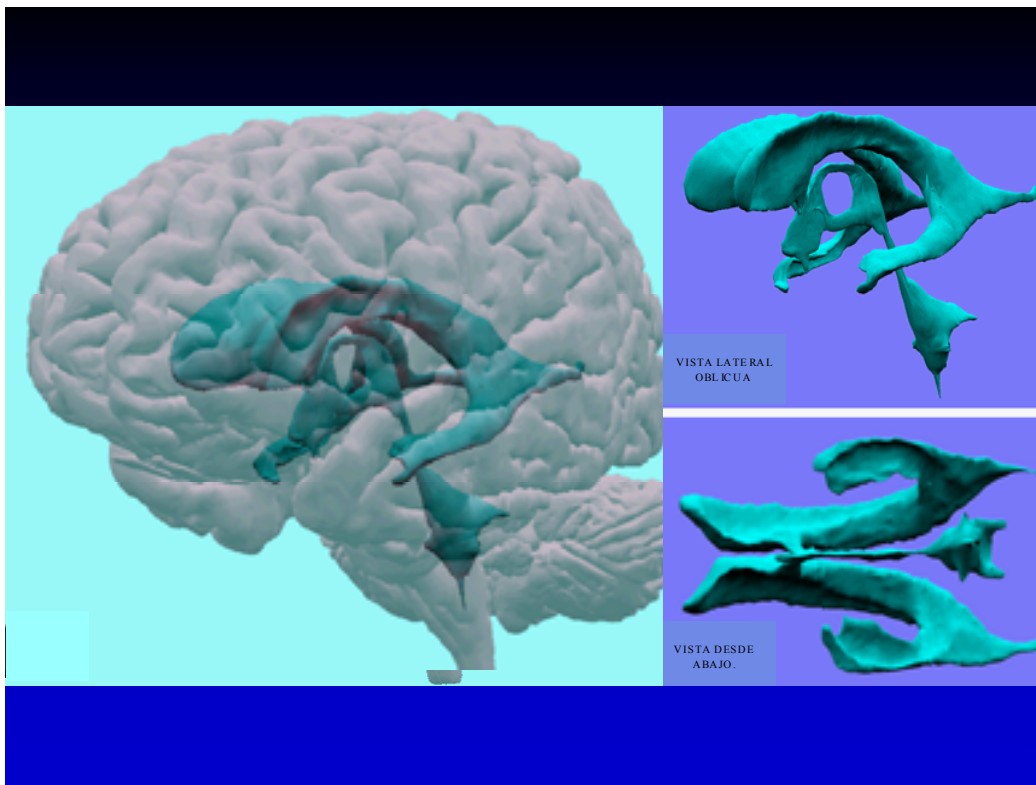


Figura 4. Representación esquemática tridimensional del sistema ventricular normal. Las astas frontales, occipitales y el cuerpo de los ventrículos laterales se encuentran en una zona vascular limítrofe y particularmente susceptible a la lesión isquémica. En cambio, obsérvese que las astas temporales de los ventrículos laterales se encuentran dentro de los lóbulos temporales, un lóbulo con mayor número de anastomosis y de circulación colateral y menor cantidad de sustancia blanca que los lóbulos frontales y parietales. Esto explica que presente menor tendencia a desarrollar lesiones isquémicas crónicas.

Una banda de sustancia blanca cerebral de 3-4 milímetros de grosor, localizada por debajo de la corteza cerebral, que contiene las fibras en U recibe irrigación tanto de las arteriolas medulares como de vasos más cortos que penetran desde la corteza. Esta irrigación suplementaria explica que estas fibras en U están respetadas en los casos de leucoencefalopatía subcortical de origen presuntamente isquémico (13).

HIPERTENSION ARTERIAL.

La hipertensión arterial y el envejecimiento condicionan cambios estructurales tanto en las arterias de gran calibre (aterosclerosis) como en las arteriolas de pequeño diámetro, provocando una degeneración de la pared arteriolar en forma de fibrohialinosis, necrosis fibrinoide y arteriolosclerosis. Estos procesos se han relacionado con la presencia de leucoaraiosis.

Se ha demostrado que aterosclerosis aórtica durante la vida media se ha asociado con la presencia de leucoaraiosis periventricular aproximadamente 20 años después (riesgo relativo 2.4), y que este riesgo se incrementa de forma lineal según la gravedad de la aterosclerosis, por lo que se considera que el proceso que lleva a la presencia de leucoaraiosis comienza temprano en la vida media (21). La explicación a estos hallazgos puede ser que la presencia de aterosclerosis en vasos de mayor diámetro precede en el tiempo a las lesiones de vasos pequeños.

En los vasos de pequeño calibre, la fibrohialinosis se caracteriza por una desorganización difusa y progresiva de la arquitectura normal de la pared de

las arteriolas de diámetro inferior a 200 μ m, con depósitos subintimales de material hialino, que conduce a la oclusión trombótica de la luz o a la progresiva destrucción de la pared y a la formación de microaneurismas (**Figura 5**).

La necrosis fibrinoide es una microangiopatía focal o segmentaria que resulta de una hipertensión extrema en arteriolas penetrantes de la sustancia gris profunda y de la corteza cerebral, así como de capilares del riñón y retina y que conlleva la aparición de estenosis segmentaria, dilatación y necrosis del vaso junto a la presencia de material eosinófilo en su tejido conjuntivo (22).

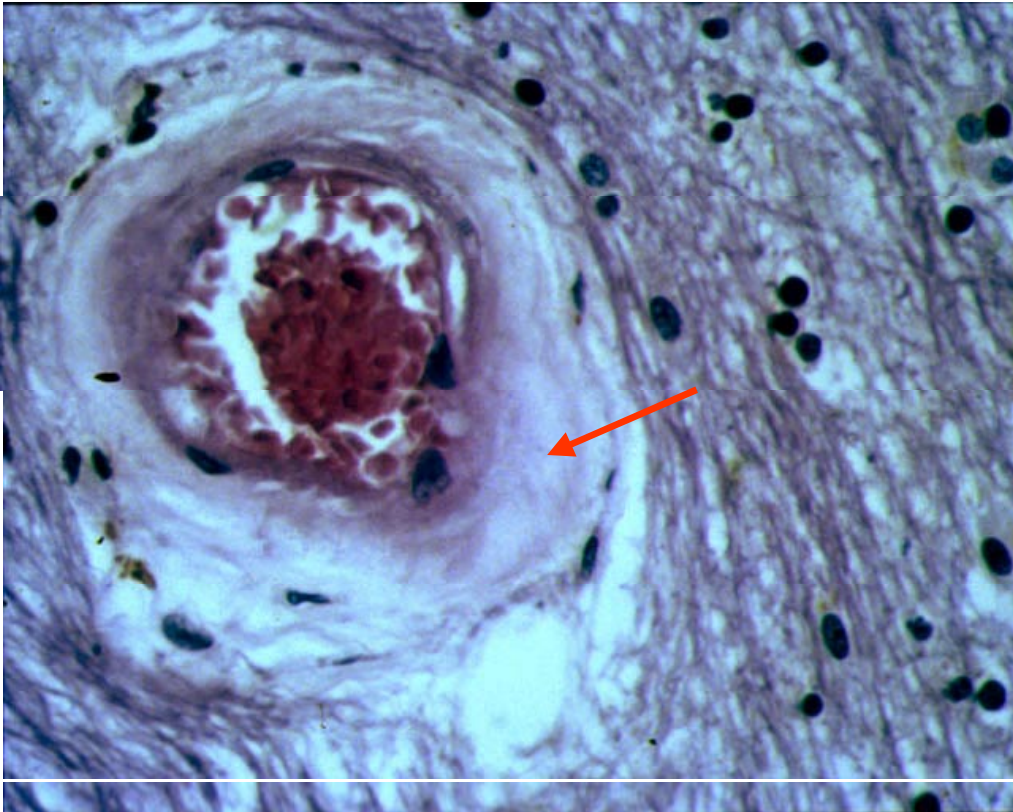


Figura 5. Engrosamiento y fibrino-hialinosis de la túnica media de arteriolas pequeñas (15 - 20 μm) de la sustancia blanca del cerebro de un paciente hipertenso con deterioro cognitivo (Luxol fast blue). Obsérvense los depósitos subintimales de material hialino (flecha roja) y la oclusión trombótica de la luz vascular.

Alrededor de estos vasos anormales, el espacio perivascular y el neurópilo son destruidos por la intensa vasoconstricción y también puede acompañarse de edema astrocitario perivascular (23).

Un trabajo patológico que examinó los cambios escleróticos de las arterias medulares largas de 110 pacientes sin enfermedad neurológica, 20 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Binswanger y 20 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, demostró que los cambios de engrosamiento fibrohialino de la pared arteriolar se relacionaron con la edad en todos los grupos (empezando a aparecer a partir de los 40 años de edad) y eran más marcados en el grupo de pacientes con enfermedad de Binswanger, especialmente en regiones frontales. Los cambios escleróticos, además, se correlacionaban con el grado de cambios isquémicos de la sustancia blanca y con los antecedentes de HTA (24).

En aquellas arterias medulares menores de 100 μm (principales vasos que resisten la presión de perfusión intraluminal, especialmente en hipertensión), hubo un incremento de actina lo cual daba un aspecto hipertrófico a las células musculares lisas. Sus resultados indican que la vasculopatía observada en la enfermedad de Binswanger está acompañada de cambios en los constituyentes celulares, y que estos cambios pueden alterar profundamente la microcirculación cerebral (25).

Los pacientes con HTA crónica tienen un desplazamiento a la derecha de la curva de autorregulación cerebral, es decir que pueden soportar relativamente bien los picos hipertensivos, pero en cambio son muy vulnerables a los episodios de hipotensión, debido a esta incapacidad para dilatar las arteriolas.

HIPOENSION ARTERIAL.

Algunos autores han encontrado asociación de la leucoaraiosis con hipotensión ortostática o con descensos nocturnos excesivos de la presión arterial (6,8,19,26). Estos episodios de hipotensión pueden presentarse en el contexto de hipotensión ortostática, lipotimia, fármacos hipotensores o episodios de bajo gasto cardíaco, por citar los más comunes (13). Por otra parte, también la tortuosidad que aparece progresivamente con la edad en las arterias medulares largas compromete la irrigación al disminuir la presión de perfusión en el extremo distal del vaso. Por tanto, incluso en situaciones de normotensión puede pensarse en una hipoperfusión de la sustancia blanca.

VARIABILIDAD EN LA TENSION ARTERIAL.

El *Honolulu-Asia Aging Study (HAAS)*, un estudio longitudinal que valora los efectos de los factores de riesgos sobre el envejecimiento cerebral encontró una significativa asociación entre la variabilidad de la tensión arterial sistólica en la vida media y la presencia de leucoaraiosis en la edad avanzada (27). El mecanismo para esta asociación es desconocido, sin embargo, una posible explicación puede ser que la ocurrencia de periodos crónicos de descensos y ascensos bruscos en los niveles de la tensión arterial sistólica, superen los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, resultando en periodos de relativa isquemia en áreas vulnerables con la subsecuente aparición de pequeñas lesiones que se observan en los estudios de resonancia magnética cerebral y descritas en material patológico.

HIPERVISCOSIDAD.

También es conocida la importancia de la viscosidad en la microcirculación, por lo que los factores tales como la hiperfibrinogenemia, poliglobulia pueden también participar en el proceso de isquemia aguda o crónica de la sustancia blanca (11,20). Estos diferentes cambios favorecen la hipoperfusión de la sustancia blanca y también se asocian a infartos lacunares por oclusión de alguna arteriola perforante.

APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO.

Aunque todavía poco estudiada, la apnea obstructiva del sueño, que produce un incremento en la actividad plaquetaria, aumento de los niveles de epinefrina y aumento de la tensión arterial, puede ser otro factor de riesgo para el desarrollo de leucoaraiosis (28,29).

Kamba y colaboradores encontraron, mediante estudios de RM y espectroscopía, una relación significativa entre el grado de leucoaraiosis y la gravedad de la apnea obstructiva del sueño (AOS). La susceptibilidad de la sustancia blanca cerebral a los episodios de apnea puede ser explicada en parte por la disminución de la saturación arterial de la oxihemoglobina durante los episodios de apnea, con el consiguiente aumento en la producción de lactato que traduce glicolisis anaeróbica (30).

Por otra parte, la acumulación progresiva de leucoaraiosis y su localización estratégica probablemente desempeñan un papel importante en la traducción clínica. De hecho, tanto el *volumen* como la *topografía* frontal se relacionan directamente con una mayor posibilidad de deterioro neuropsicológico (31). Boone demostró que los síntomas cognitivos atribuibles a leucoaraiosis eran más probables cuando el área de lesión de la sustancia blanca excedía los 10cm² (32).

Se cree que el deterioro cognitivo motivado por la leucoaraiosis se basa en una *desconexión* entre centros subcorticales y corticales debido a isquemia de la sustancia blanca y esto es especialmente manifiesto a nivel bifrontal. Se han descrito reducciones del flujo sanguíneo cerebral, sobre todo en regiones subcorticales, demostrado por tomografía por emisión de positrones (PET) (33), por tomografía por emisión de fotón simple (SPECT) (34) y por RM de perfusión (35), y esto ha sido evidente tanto en la enfermedad de Binswanger como en la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, otros autores creen que la disminución de flujo sanguíneo podría no ser la causa sino la consecuencia de la leucoaraiosis (13).

Estudios con PET en individuos con leucoaraiosis, asintomáticos, han demostrado aumento de extracción de oxígeno en la sustancia blanca, lo que se conoce como perfusión mísera, y que podría interpretarse como un estadio presintomático de la demencia vascular por isquemia crónica de la sustancia blanca (36).

La reactividad cerebrovascular, es decir, aquella capacidad de las arteriolas cerebrales de reaccionar a cambios en la presión de perfusión cerebral, se midió

en un estudio mediante la respuesta a la hipercapnia con monitorización de la velocidad de las arterias intracraneales mediante doppler transcraneal. Esta reactividad vasomotora fue inversamente proporcional a la cantidad de leucoaraiosis, lo cual da soporte a los mecanismos hemodinámicos antes mencionados (37).

Los trabajos experimentales sugieren que los oligodendrocitos y los axones mielinizados son altamente vulnerables a la isquemia y que la hipoperfusión cerebral crónica produce una "*rarefacción*" progresiva y una reacción glial en la sustancia blanca. (13,38,39).

Resumiendo, podemos decir que existen muchos factores interrelacionados entre sí en el desarrollo de la leucoaraiosis: la edad avanzada, trastornos en la tensión arterial (hipertensión o hipotensión arterial), y factores hemorreológicos entre otros, que provocan cambios funcionales y estructurales de las arteriolas que nutren la sustancia blanca, llevándola a un estado de hipoperfusión e isquemia crónica que se traduce en una rarefacción progresiva de esta sustancia blanca, inicial y principalmente en las regiones periventriculares y centro semioval, áreas con presión de perfusión reducida y particularmente vulnerables a los periodos de relativa hipoperfusión; esto determina en algunos pacientes el desarrollo de estas hiperseñales en T2 y en densidad protónica en la RM cerebral, o, que puede llegar a la desconexión de circuitos fronto-subcorticales provocando un deterioro cognitivo.

En realidad, aunque no se conoce por qué en unas personas sólo ocasiona signos de imagen, mientras que en otras lleva al deterioro mental, suponemos que se trata de un mismo espectro de la enfermedad de pequeño vaso, en el

que probablemente influyen varios factores desencadenantes de la progresión a demencia vascular (**figura 6**).

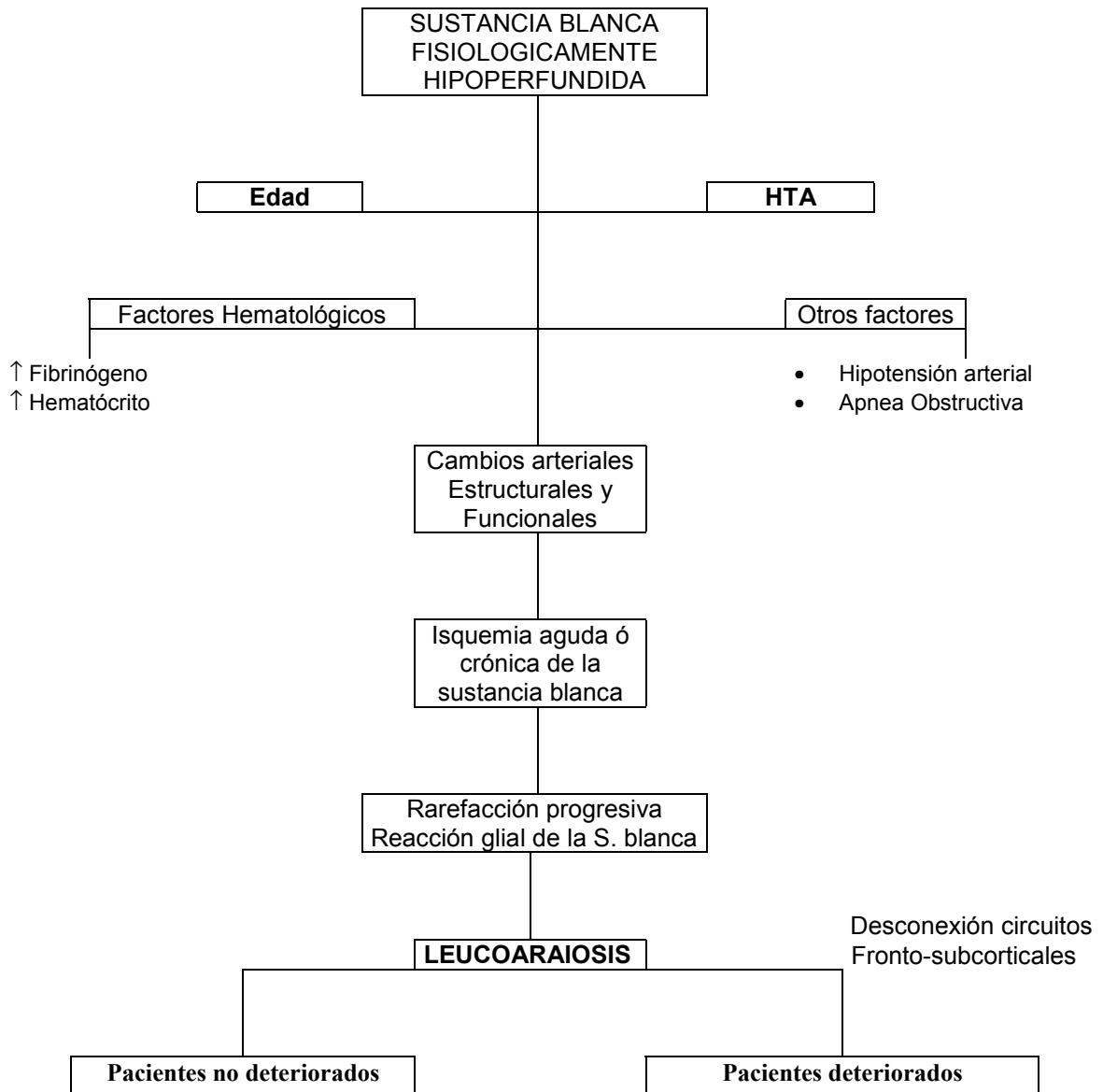


Figura 6. LEUCOARAIOSIS: FISIOPATOLOGIA. Esquema de los factores involucrados en el desarrollo de la leucoaraiosis.

CLÍNICA DE LA LEUCOARAIOSIS

Dado que la sustancia blanca constituye aproximadamente el 50% del cerebro y que está compuesta de múltiples tractos interhemisféricos e intrahemisféricos que conectan estructuras corticales y subcorticales de sustancia gris, la presencia de leucoaraiosis podría alterar la neurotransmisión de estas vías de una manera difusa. Sin embargo, el significado clínico de la leucoaraiosis es incierto y no completamente conocido.

Algunos individuos de edad avanzada permanecen asintomáticos durante períodos prolongados, y en otros se encuentra asociada a trastornos de la marcha, deterioro cognitivo o demencia franca, no siempre proporcional a la intensidad de la leucoaraiosis (31,40-42) (**figura 7A y B**).

El deterioro cognitivo que acompaña a la leucoaraiosis suele ser de tipo "frontal", lo cual se explica por la desconexión de circuitos fronto-subcorticales antes mencionada. Las manifestaciones clínicas predominantes son: apatía, inatención, pérdida de memoria, especialmente para hechos recientes, falta de iniciativa, pérdida de interés por todo, incluyendo las actividades o aficiones que siempre habían interesado al paciente y que a veces incluye rasgos depresivos; posteriormente puede haber lentitud en las capacidades ejecutivas, cambios de la personalidad y disfunciones emocionales que pueden sugerir un trastorno psiquiátrico. Los casos más graves producen abulia y demencia franca.

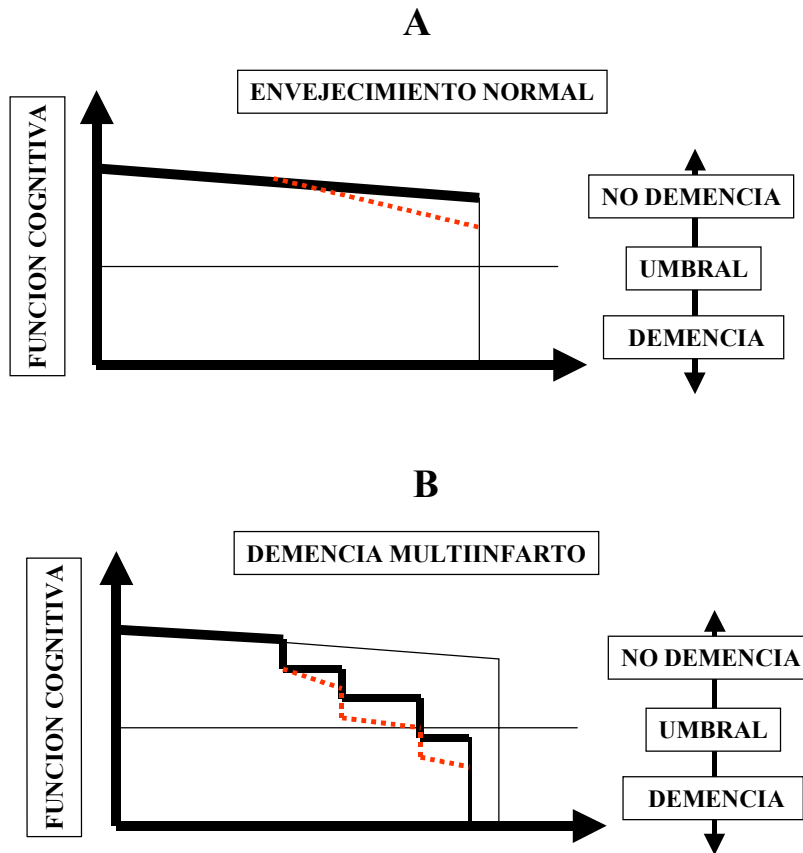


Figura 7. A) En el envejecimiento normal, la pérdida de la capacidad cognitiva es gradual y moderada y no alcanza el umbral de demencia. B) En la demencia vascular, cada episodio de enfermedad vascular cerebral (EVC) lleva a una pérdida o empeoramiento súbito o paulatino de las funciones cognitivas. En el gráfico, los dos primeros episodios de EVC no producen cambios cognitivos, pero el tercero lo inicia.

En contraste con la alteración de la sustancia gris como sucede en la enfermedad de Alzheimer, la leucoaraiosis no afecta de manera inicial o principalmente el lenguaje, las praxis o las percepciones. Los signos neurológicos como la hemiparesia, déficit sensitivos y problemas visuales son menos prominentes que la alteración mental a menos que se asocie a una lesión necrótica focal.

Además de los trastornos cognitivos, la leucoaraiosis se correlaciona con trastornos de la marcha caracterizados por pasos cortos, andar arrastrando los pies, inseguridad al andar (41), y con trastornos de la micción (imperiosa o incontinencia), cuya regulación también depende del lóbulo frontal. **(figura 7 C y D).**

La documentación de los cambios mentales es esencial para el diagnóstico clínico de la leucoaraiosis. Un patrón de déficit de atención, pérdida de memoria y de habilidades visuoespaciales y de funciones ejecutivas en ausencia de afasia sugiere una lesión difusa de la sustancia gris. Entre las pruebas neuropsicológicas que ayudarán al diagnóstico de las alteraciones subcorticales están: Digit Span y la Serial Sevens tests para detectar problemas de atención; la Three-word delayed recall para identificar déficit de memoria reciente; el dibujo de relojes para problemas visuoespaciales, y secuencias de alternancias motoras para valorar función ejecutiva.

En nuestro hospital, al estudiar una muestra seleccionada de 41 pacientes de edad avanzada con factores de riesgo vascular, se demostró que la leucoaraiosis se correlaciona inversamente con la velocidad de procesamiento

mental de la información, especialmente en tareas complejas. Esta alteración puede ser importante en las actividades de la vida diaria (31).

Al parecer, los pacientes con EA y leucoaraiosis se hallan clínicamente más afectados que aquellos que no la presentan, probablemente por los efectos propios de la leucoaraiosis o del efecto concomitante que tienen los infartos lacunares que acompañan a la leucoaraiosis (43).

No conocemos si la localización topográfica de la leucoaraiosis juega algún papel en presentación clínica, ni si existen diferencias topográficas entre pacientes con demencia vascular, degenerativa y pacientes hipertensos sin deterioro cognitivo.

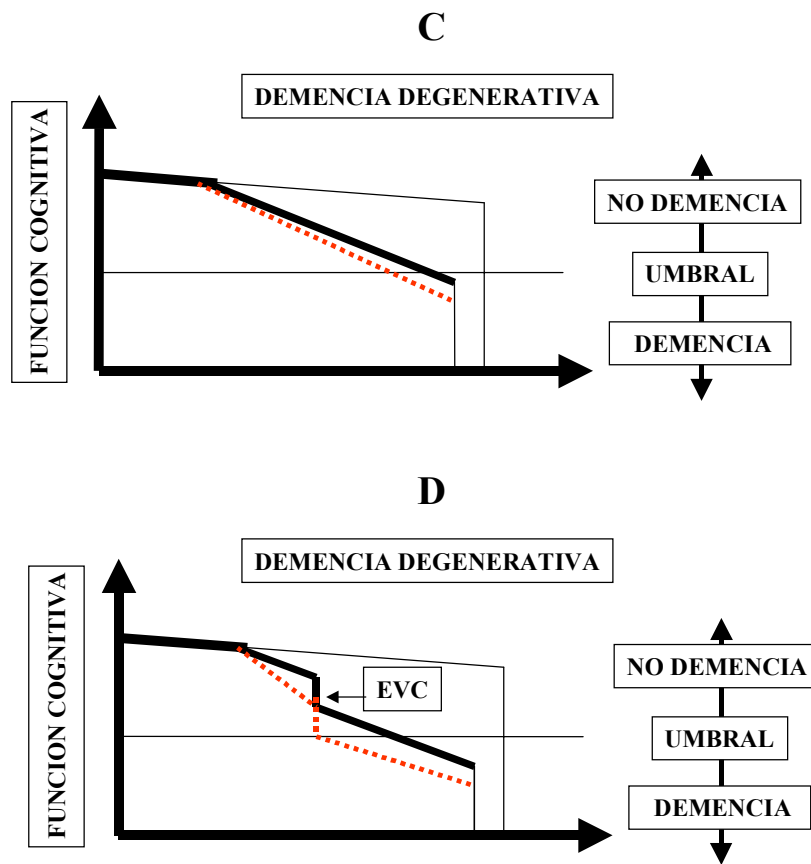


Figura 7. C) En la demencia degenerativa, la línea de deterioro normal se modifica y, después de un período pre-clínico se alcanza el umbral de demencia. **D)** Cuando una EVC ocurre en un estado pre-clínico de demencia degenerativa, no induce una pérdida de las capacidades cognitivas, pero sí acorta este período por la suma de lesiones y de estados anatomopatológicos. En todas las circunstancias, la presencia de LA (línea roja discontinua) ocasiona un incremento o aceleración del deterioro cognitivo que llevará a la demencia.

CORRELACIÓN PATOLÓGICA DE LA LEUCOARAIOSIS.

La leucoaraiosis ha sido relacionada con una variedad de hallazgos neuropatológicos. Las hiperintensidades puntiformes son causadas por desmielinización perivascular y gliosis, dilatación de los espacios perivasculares de Virchow-Robin, o por pequeñas lagunas isquémicas. La leucoaraiosis difusa o extensa consiste en áreas de pérdida de axones y de células gliales, predominantemente oligodendrocitos, y rarefacción miélica (con respeto de las fibras en U), acompañada de vacuolización (espongiosis) (44,45) (**Figuras 8**)

También se han observado múltiples lagunas y placas de esclerosis en las zonas radiológicas de leucoaraiosis. Las bandas periventriculares, los gorros y los halos se han correlacionado con acúmulos subependimarios de células gliales, asociado con pérdida de la pared endimaria (46). El consenso es que la enfermedad de pequeño vaso está asociada con leucoaraiosis (13). La fibroglialinosis de las arterias medulares penetrantes, ramas terminales de la red pial, y las ramas ventriculófugas de las arterias coroideas son la anomalía más común en pacientes con leucoaraiosis.

Otras vasculopatías también pueden llevar a los hallazgos neuropatológicos descritos. La angiopatía amiloide cerebral, enfermedad caracterizada por depósitos de amiloide en la media y la adventicia de las arterias de pequeño y mediano tamaño de la corteza cerebral y de las leptomeninges parece estar relacionada con la génesis de la leucoaraiosis en pacientes con EA (13).

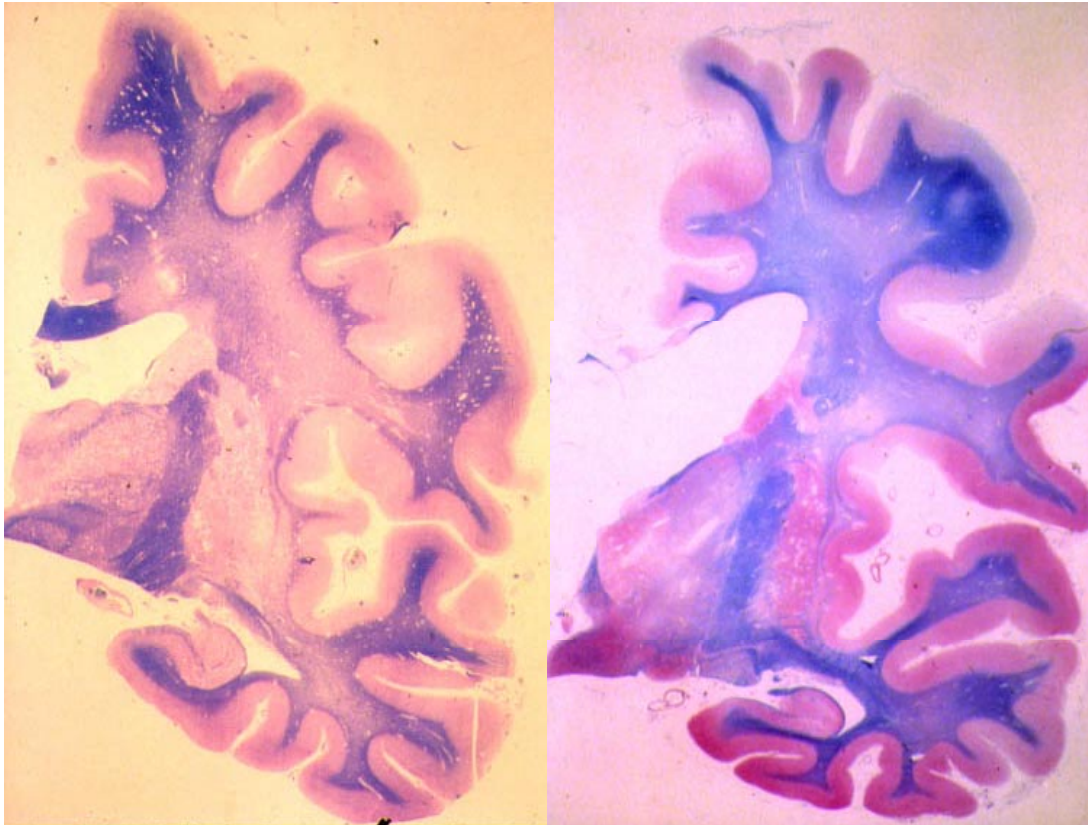


Figura 8.

- A. Corte macroscópico del cerebro de un paciente que padeció demencia de Binswanger. Desmielinización de la sustancia blanca del centro oval con conservación de las fibras subcorticales, el cuerpo calloso y la cápsula interna.
- B. Macroscopía que permite observar la intensa leucoaraiosis de la sustancia blanca frontoparietal, con escasa afectación de la sustancia blanca del lóbulo temporal. (Tinción de luxol fast blue)

En el CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy*), una forma familiar de leucoencefalopatía arteriosclerótica subcortical presente en pacientes jóvenes sin factores de riesgo vascular, que ha sido atribuida a lesión del cromosoma 19q12 (47,48), se han observado depósitos densos y eosinófilos en la capa media de vasos pequeños, lo cual lleva a estrechez de la luz vascular. El mecanismo por el cual estos cambios terminan en LA es desconocido.

En un importante estudio necrópsico de pacientes mayores de 40 años fallecidos por enfermedades no neurológicas, Van Swieten evidenció que la presencia de leucoaraiosis periventricular en la RM postmortem se correlacionó con desmielinización y gliosis astrocitaria de la sustancia blanca, junto a aumento en el grosor de la pared arteriolar y un grado variable de pérdida axonal en las regiones desmielinizadas (49). Estos hallazgos sugieren que la arterioloesclerosis es el principal factor patogénico de las lesiones difusas de la sustancia blanca en el anciano y que esta degeneración arteriolar se sigue pronto de desmielinización y pérdida axonal, y más adelante de dilatación de espacios perivasculares.

Marshall identificó leucoaraiosis marcada en 3 de 14 resonancias magnéticas postmortem de pacientes de edad superior a 60 años con historia de enfermedad cerebrovascular. La histopatología se correspondió con necrosis en el centro de las lesiones, pérdida axonal y desmielinización indicativa de infarto. Además se observaron astrocitos reactivos orientados a lo largo de los axones degenerados. Muchas preparaciones contenían arteriolas con pared engrosada con degeneración fibrohialina (50)

Braffman realizó Resonancia magnética postmortem de 36 cerebros de pacientes de edad entre 34 y 94 años con enfermedad neurológica o sin ella. En los 13 cerebros con leucoaraiosis intensa las correlaciones fueron: infartos lacunares, estado cribiforme (état criblé), infartos de sustancia blanca, placas de desmielinización, gliosis y quistes (**Figura 9**) (51).

En un estudio clásico de Brun y Englund, se encontraron lesiones en la sustancia blanca en 11 de 20 pacientes con EA y en 23 de 23 pacientes con demencia multiinfarto y en 2 de 26 pacientes normotensos no demenciados. Los autores concluyeron que los cambios patológicos (pérdida de oligodendrocitos, desmielinización, pérdida axonal, gliosis astrocitaria, infiltración por macrófagos y arteriolas con degeneración fibrohialina) debían considerarse regiones de infarto incompleto (52).

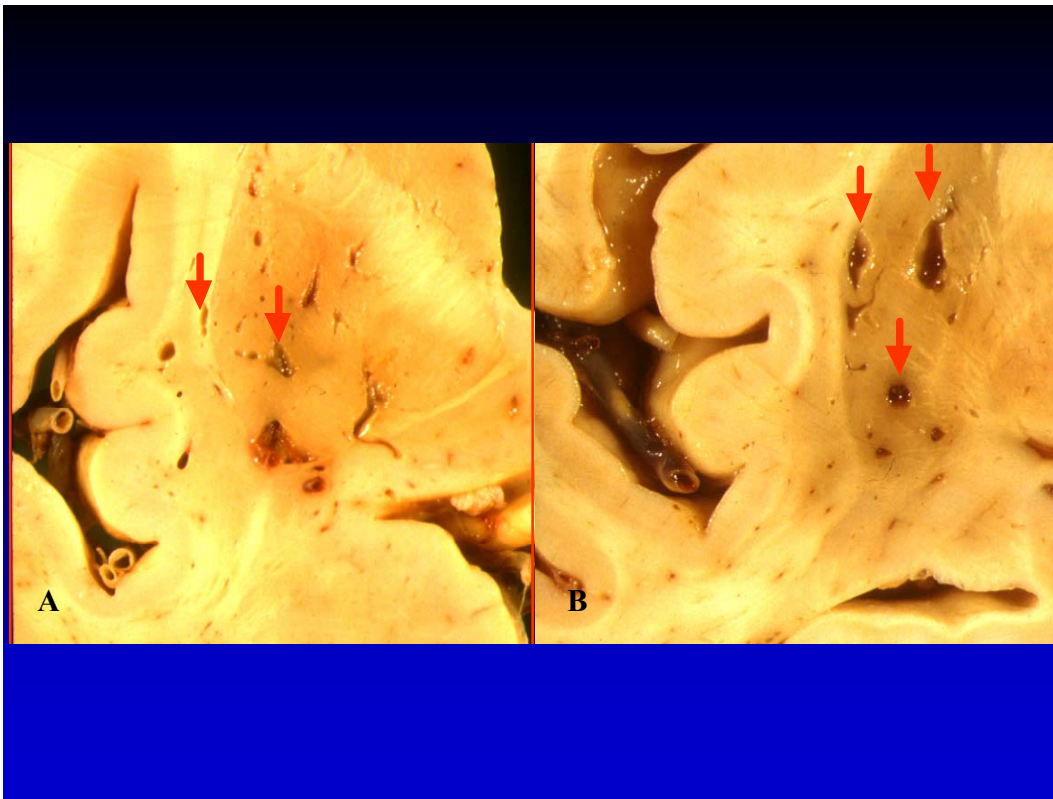


Figura 9. Cortes macroscópicos de áreas correspondientes al núcleo lenticular y región insular. En **A**, se observan espacios perivasculares en núcleo lenticular y en cápsula externa y extrema. En **B**, se observan 3 infartos lacunares en núcleo lenticular. La dilatación de los espacios subaracnoideos, con ensanchamiento del valle silviano, traduce atrofia cerebral.

PRONÓSTICO DE LA LEUCOARAIOSIS.

La leucoaraiosis no es un signo de imagen benigno ni estático. Los escasos estudios longitudinales manifiestan que la leucoaraiosis aumenta con el tiempo. Esta progresión se ha relacionado con el grado de control de la presión arterial. En una serie de 1077 pacientes de edades comprendidas entre 60 y 90 años, con mediciones de presión arterial en los últimos 20 años, las cifras de presión diastólica y sistólica se correlacionaron significativamente con la cantidad de leucoaraiosis, especialmente la presión diastólica (8). Schmidt, en una serie con seguimiento de 3 años, observó progresión de la leucoaraiosis, que se correlacionaba con el grado de control de la presión arterial diastólica (53).

Además, la leucoaraiosis condiciona la supervivencia de los pacientes, al ser un factor independiente de morbimortalidad cardiovascular. En un estudio prospectivo de seguimiento clínico-radiológico de 221 pacientes, la leucoaraiosis extensa fue un predictor independiente de muerte (riesgo relativo 2.91), neumonía (riesgo relativo 5.1), muerte por neumonía (riesgo relativo 8.3) y caídas (riesgo relativo 6.8). La mayoría de estas consecuencias se encontraban también asociadas a alteración de la marcha (42).

En un estudio de seguimiento de pacientes con leucoaraiosis se demostró que, en comparación con un grupo control sin leucoaraiosis, el riesgo de infarto cerebral acumulado a los 6 años fue del 49%, tres veces superior al grupo control. El riesgo de infarto cerebral o infarto de miocardio fue de 69% frente a 36% (riesgo relativo 2.9). Incluso tras ajustar por edad, sexo y cualquier factor de riesgo vascular convencional, el riesgo de infarto cerebral mantenía un riesgo relativo de 2.5, especialmente en relación con infarto lacunar (54). Otro

estudio del mismo grupo demostró que la leucoaraiosis es un predictor de muerte vascular en ancianos ya que los pacientes con leucoaraiosis tienen un riesgo triplicado de morir por causa vascular (55).

En los pacientes con enfermedad de Alzheimer, la leucoaraiosis está independientemente asociada con ciertas manifestaciones neurológicas y neuropsicológicas (incontinencia, reflejos primitivos de línea media, conducta motora aberrante, aunque en este grupo la gravedad del deterioro cognitivo está principalmente asociada al grado de atrofia cerebral (56).

La presencia de leucoaraiosis también incrementa el riesgo de sangrado intracraneal en pacientes con enfermedad vascular cerebral tratados con anticoagulantes. Así, en el estudio SPIRIT se encontró que la edad \geq de 65 años, niveles elevados de INR y la presencia de leucoaraiosis eran predictores independientes de hemorragia intracerebral (57).

APORTACION DE LA RESONANCIA MAGNETICA ESPECTROSCOPICA EN EL ESTUDIO DE LA LEUCOARAIOSIS. Conceptos básicos.

La resonancia magnética espectroscópica (RME) es de gran utilidad cuando las técnicas convencionales de RM no resuelven ciertas cuestiones clínicas. Diferenciar tumores de procesos infecciosos o efectos post-radiación, es a menudo difícil, aún con las más avanzadas tecnologías de la RM estructural. En contraste, la RME ofrece un método no invasivo para valorar los procesos bioquímicos y metabólicos de tejidos intracraneales sin el efecto de la radiación ionizante presente en los estudios de PET y SPECT (58,59).

Los estudios de RME son de dos tipos, dependiendo de la fuente de donde provengan las señales de estudio: del fósforo o de protones de hidrógeno. Este último es el que más utilidad clínica ha proporcionado y del que trataremos.

El desarrollo de métodos de localización espacial permite obtener espectros metabólicos de una región cerebral específica, previamente determinada en las imágenes convencionales de la RM. La RM espectroscópica de protones se ha utilizado para el estudio in vivo e in vitro de las alteraciones metabólicas del cerebro en pacientes con enfermedades degenerativas como la EA y para el estudio de la isquemia cerebral y de otras patologías. Además de su importante capacidad diagnóstica, la resonancia magnética espectroscópica también tiene utilidad en el seguimiento y evaluación de nuevas terapéuticas que se deducen de la información metabólica que esta técnica proporciona.

Para la correcta comprensión de los hallazgos espectroscópicos que aparecen en la literatura médica, así como los resultados que se deriven de este estudio,

expondremos los conceptos básicos sobre resonancia magnética espectroscópica.

Mientras que la resonancia magnética convencional (RM) proporciona información anatómica basada en las señales del agua, la resonancia magnética espectroscópica (RME) proporciona información química basada en las señales de los diferentes metabolitos presentes en el cerebro. Los principales núcleos atómicos que pueden ser estudiados por medio de la RME son el hidrógeno y el fósforo, sin embargo se utiliza más el hidrógeno ya que la RME tiene mayor sensibilidad para los protones.

El estudio espectroscópico *in vivo* debe superar varios inconvenientes.

1. Los metabolitos cerebrales existen en concentraciones milimolares, por lo que las señales del agua del cerebro y de estructuras vecinas pueden enmascarar o distorsionar las señales de los metabolitos de interés. Para vencer este inconveniente, se utilizan técnicas que suprimen las fuertes señales provenientes del agua o que previenen que ésta sea excitada en primer lugar; esto hace que el volumen a estudiar sea lo más homogéneo posible (con variaciones locales inferiores al 0,00001%). Los planos cerebrales por encima de los ventrículos laterales son, en líneas generales, los que mejor satisfacen los mencionados criterios de homogeneidad.
2. Debido a que las lesiones cerebrales son a menudo localizadas, y que el cerebro es heterogéneo, es necesario obtener espectros de áreas localizadas de un único o de múltiples volúmenes.

3. El poder de la RME radica en la posibilidad de cuantificar los espectros generados. Sin embargo, la cuantificación absoluta es difícil de realizar con exactitud, por lo que muchos laboratorios calculan la cantidad relativa de un metabolito usando la ratio de ese metabolito con otro que se conozca que tenga una concentración fija o poco variable (60).

¿Qué metabolitos se observan en la RME?

Las moléculas endógenas o metabólicas cuyos protones resultan visualizables mediante espectroscopía son, en contra de lo que se podría pensar, pocas. En concreto, para que un compuesto químico resulte detectable mediante espectroscopía in vivo, su concentración intratisular ha de ser del orden milimolar y, además, dicho compuesto ha de presentar movilidad suficiente. De lo anterior se desprende que las grandes agrupaciones moleculares y los biopolímeros (ej. Membranas, proteínas, etc.), por su limitada movilidad, no generan señales detectables, como tampoco lo hacen los compuestos pequeños que se encuentran asociados a los anteriores.

Los metabolitos observados en la RME son identificados por su frecuencia y posición en el espectro, expresada como partes por millón (**ppm**) en relación con un patrón estándar. Los principales metabolitos son (**tabla 2 y figura 10**):

- A 3.6 ppm se representa el mio-inositol (INO) un azúcar que forma parte de un tipo de lípidos, fosfatidilinositol, considerado un precursor/producto de la síntesis/degradación de fosfolípidos de inositol, que aumenta en situaciones de metabolismo de membrana alterada o de gliosis (este metabolito

aparece en los cultivos de células gliales, pero no en los cultivos de neuronas, por lo que es considerado un marcador de astrocitos). El INO actúa como un eficaz nucleador en la formación de fibrillas, al favorecer la estructuración en hoja plegada beta del péptido beta-amiloide (61);

- En el espectro a 3.2 ppm surgen las tetrametilaminas, especialmente colina, que aumenta en lesiones desmielinizantes aguda, como producto de degradación de la mielina, o en las que existe un importante aumento de la densidad celular como en ciertos tumores;
- La creatina, sola o como fosfocreatina, que aparecen a 3,02 y 3,9 ppm de manera conjunta, son compuestos básicos en el metabolismo energético cerebral, cuya concentración es relativamente constante en todo el cerebro, con mayor proporción en la sustancia gris que en la blanca por lo que se cree que está más relacionada con la neurona que con los astrocitos. Algunos procesos tumorales malignos pueden provocar una disminución de este metabolito. Esta resonancia tiende a ser relativamente resistente a los cambios, esto hace que en la práctica una de las maneras más habituales de expresar los cambios en el espectro es mediante los cocientes de las demás resonancias respecto a la creatina;
- El grupo N-acetil, especialmente el N-acetil-aspartato que aparece a 2.0 ppm, es un amino ácido encontrado exclusivamente en neuronas y en sus procesos y no en la glia, por lo que es considerado un importante marcador de integridad del soma y del axón neuronal, ya que disminuye en todos los procesos de pérdida neuronal. En la corteza cerebral, las señales de NAA son específicas de NAA, mientras que el N-acetilaspargilglutamato

contribuye ligeramente a los picos de NAA en la sustancia blanca. La excitante posibilidad de poder utilizar la resonancia del NAA como un marcador neuronal ha sido uno de los factores más utilizados para justificar el interés clínico de la espectroscopía de protón en las demencias degenerativas y vasculares;

- A 1.3 ppm, pocas veces manifiesto, se observa al lactato, marcador del metabolismo cerebral anaeróbico. En condiciones normales esta resonancia está en el límite de detección de la técnica y prácticamente no es visible. Situaciones de hipoxia originan, prácticamente de manera instantánea incrementos de lactato que se pueden mantener durante días. Una isquemia puede dar lugar a un incremento de lactato que se puede mantener de manera crónica. También se puede observar en regiones necróticas tumorales o quísticas.

**TABLA 2. DESPLAZAMIENTO QUIMICO DE LOS PRINCIPALES
COMPUESTOS QUE SE PUEDEN DETECTAR MEDIANTE ¹H-RMN “IN
VIVO”**

PPM	METABOLITO
0,5 – 2,5	Ácidos grasos
1,3	Acido láctico
1,85	Acido acético
2,0	N-acetil-aspartato
2,1	Acido glutámico, glutamina
2,25	GABA
2,5	Glutamina
2,6	N-acetil-aspartato
2,8	Acido aspártico
3,0	Creatina, fosfocreatina
3,2	Colina, fosforilcolina, glicerofosforilcolina
3,3	Taurina
3,4	Glucosa
3,5	Inositol, glicina
3,75	Acido glutámico, glutamina
3,8	Glucosa
3,9	Creatina, fosfocreatina

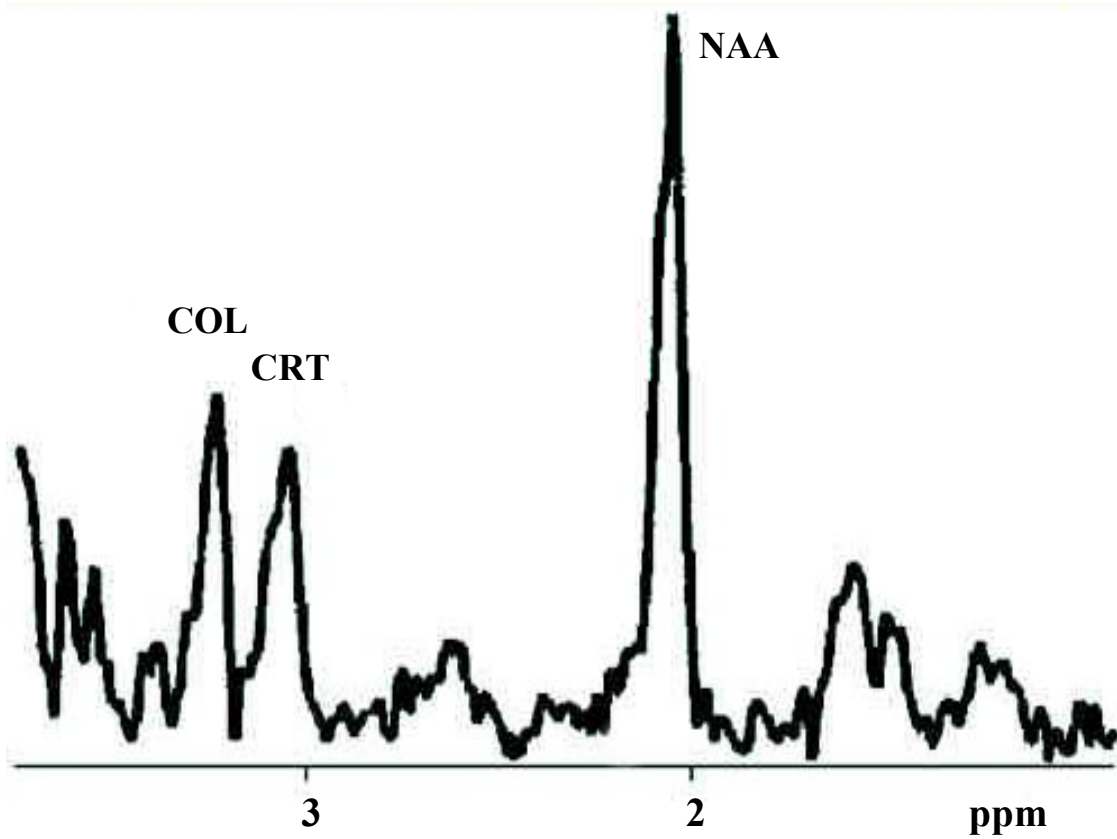


Figura 10. Espectroscopía protónica de la sustancia blanca de un paciente del estudio sin deterioro cognitivo. Se observa el espectro de los metabolitos de mayor concentración expresados en partes por millón (ppm).

COL= Colina

CRT= Creatina

NAA= N-acetil-aspartato.

La tabla 3 recoge, de forma resumida, las equivalencias de las abreviaturas empleadas para la identificación de estos metabolitos y su posición en la escala ppm espectral, así como las principales funciones metabólicas o de marcador biológico con que se relaciona cada uno de ellos.

Tabla 3. Metabolitos detectables in vivo mediante espectroscopía de protón.

METABOLITOS	Abreviatura	ppm	Relación con	Información
N-acetil-aspartato	NAA	2,0	Neuronas intactas	Marcador neuronal. Daño neuronal
Creatina derivad.	y CRT	3,0	Metabolismo energético	Celularidad
Colina derivados	y COL	3,2	Metabolismo de membrana	Procesos proliferativos
Mio-Inositol	INO	3,6	Glía (astrocitos). Transmisión nerviosa vía segundos mensajeros	Astrocitosis. Alteración metabolismo membranar.
Glutamato	GLX	2,3	Transmisión sináptica excitadora / Eliminación de glutamato extracelular por glía	Neurotoxicidad
Lactato	LAC	1,3	Metabolismo anaeróbico	Isquemia, hipoxia. Estrés metabólico

¿Cuál es el patrón de la Resonancia magnética espectroscópica en el individuo normal?

Un estudio realizado por Chang en 36 voluntarios sanos entre 19 y 78 años que tuvo por objetivo valorar el comportamiento espectroscópico de los metabolitos cerebrales en el envejecimiento normal, demostró concentraciones relativamente estables de N-acetil-aspartato, y dado que este metabolito se considera un marcador neuronal que reduce en condiciones de daño o pérdida celular, estos hallazgos sugieren que el número de neuronas viables permanece relativamente preservado (62).

En contraste, las concentraciones de creatina, colina, mio-inositol y el porcentaje de líquido cefalorraquídeo en la sustancia gris se incrementa con la edad. Sin embargo, el contenido de agua cerebral disminuyó significativamente con la edad. No se encontraron cambios relacionados con la edad en las concentraciones de metabolitos o del contenido de agua en la sustancia blanca (Chang).

Estos hallazgos demostraron que las alteraciones metabólicas del envejecimiento normal afectan fundamentalmente a la sustancia gris, y de manera especial a los lóbulos frontales, y que el envejecimiento se relaciona con un aumento en la densidad del tejido cerebral, ocasionado por la disminución del contenido cerebral de agua y por el incremento en las concentraciones de creatina, colina y mio-inositol. Estos últimos cambios tienen una explicación menos clara, ya que pueden ser debidos a un incremento en la síntesis o en la liberación de estos metabolitos, a una disminución en su depuración (63) o, en el caso del mio-inositol, a gliosis.

Resonancia magnética espectroscópica en la enfermedad de Alzheimer.

Se han realizado estudios con el objetivo de establecer si un marcador metabólico, por sí solo, o en combinación con la información estructural de la RM convencional, puede ser de utilidad en el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. Como hallazgos comunes en la mayoría de estudios in vivo de pacientes con enfermedad de Alzheimer destacan básicamente, las alteraciones en el metabolismo energético y en el metabolismo de los fosfolípidos de membrana; lo primero sugiere que el cerebro de un enfermo con enfermedad de Alzheimer se encuentra bajo condiciones de estrés energético y lo segundo apunta hacia algún defecto básico en el metabolismo de membrana. Dado que ambos tienen su correspondiente reflejo en los espectros de protón, resulta predecible que también estos últimos muestren alteraciones en individuos afectados de enfermedad de Alzheimer respecto al perfil espectroscópico del envejecimiento normal.

En apoyo de esta suposición, los espectros, obtenidos de extractos postmortem de cerebros con enfermedad de Alzheimer, demostraron una disminución de los niveles de N-acetil-aspartato (NAA) y el aumento de mio-inositol, respecto a extractos de cerebros control (64,65). Otros estudios clínicos también han confirmado estos hallazgos (60, 66-69).

En los pacientes con enfermedad de Alzheimer, se ha reportado disminución de los picos de NAA y de CRT, así como de las ratios de NAA/Co y de NAA/Cr, y aumento de la ratio Co/Cr tanto en la sustancia blanca como en la sustancia gris de los lóbulos temporales, parietales y frontales, indicativos de pérdida o lesión de neuronas corticales y de sus axones (70, 71).

Resonancia magnética espectroscópica en la demencia de tipo vascular.

Los estudios espectroscópicos en patología isquémica cerebral subcortical han observado, en la fase aguda, una disminución de los niveles de NAA y un aumento de ácido láctico; en fase crónica, al igual que en la demencia vascular subcortical se ha observado niveles muy reducidos de NAA y de ácido láctico, así como un incremento en los niveles de colina e INO, y ligera reducción de los niveles de creatina (60,68,72-74).

En los escasos estudios comparativos realizados entre EA y demencia vascular, la RM espectroscópica ha demostrado tener valor en el diagnóstico diferencial. Así, se ha demostrado que los pacientes con EA tienen una ratio de mio-inositol/creatina significativamente mayor que los pacientes con demencia de tipo vascular (58). Sin embargo, no existe ningún trabajo que compare de forma específica el estado metabólico de las alteraciones de la sustancia blanca cerebral en la EA y en la enfermedad de pequeño vaso.

Los escasos estudios de leucoaraiosis con resonancia magnética espectroscópica revelan un incremento en los metabolitos que contienen colina y una disminución de las señales correspondientes al N-acetilaspártato (69,71), sin embargo no existen estudios comparativos entre la leucoaraiosis de pacientes con demencia vascular, demencia degenerativa y la observada en pacientes no deteriorados.

La correlación entre la leucoaraiosis detectada por RM y la anatomía patológica es variable, ya que las mismas imágenes pueden corresponder a desmielinización, pérdida axonal, pérdida de células gliales, atrofia de la

mielina perivascular, vacuolización o edema. Resulta lógico pensar que los diferentes estados patológicos pueden traducirse en diferentes espectros clínicos. Si pudiera demostrarse un marcador de utilidad en el diagnóstico diferencial, se podría seleccionar en cada caso el tratamiento óptimo. Si el marcador pudiera además reflejar la actividad de la enfermedad, se podría también monitorizar el tratamiento. Finalmente, sería de mucha utilidad poder demostrar la existencia espectroscópica de un marcador bioquímico predictor del desarrollo de deterioro cognitivo en aquellos pacientes con leucoaraiosis y sin trastornos cognitivos, o de un marcador predictor de evolución de mal pronóstico en aquellos con deterioro incipiente.

HIPOTESIS DE TRABAJO

Como ya se ha comentado, sobre la leucoaraiosis se han realizado importantes estudios hemodinámicos, hemorreológicos y estructurales (anatómicos y de neuroimagen), sin embargo, existen muy pocos datos en la literatura sobre la composición bioquímica de esta alteración radiológica, que podría ser diferente entre distintas patologías como las que aparecen en la tabla 1, y de manera especial, por ser parte de nuestro estudio, entre la enfermedad de Binswanger, en los infartos lacunares sin deterioro y en la enfermedad de Alzheimer, lo que de ser así reflejaría un estado diferente de sufrimiento tisular, cualitativo o cuantitativo. Para ello se dispone en la actualidad de la técnica de resonancia magnética espectroscópica, que permite conocer in vivo y de forma no invasiva el estado metabólico del tejido cerebral.

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer ó con enfermedad cerebral de pequeño vaso presentan lesiones isquémicas crónicas de la sustancia blanca cerebral, conocidas como leucoaraiosis. La topografía y el volumen de la leucoaraiosis condicionan la desconexión de las regiones corticales y subcorticales, desencadenando el deterioro cognitivo. La composición bioquímica de la leucoaraiosis podría permitir diferenciar ambos tipos de demencia y leucoaraiosis de los individuos hipertensos no deteriorados.

Por lo expuesto, nuestros objetivos son: a) establecer diferencias cualitativas, cuantitativas y topográficas de la leucoaraiosis entre pacientes con y sin deterioro cognitivo y b) diferenciar espectroscópicamente la leucoaraiosis de la demencia de Alzheimer, de la demencia de Binswanger y de la presente en pacientes con infartos lacunares.