

ISQUEMIA CEREBRAL CRONICA, DEMENCIA VASCULAR Y HEMORREOLOGICOS

Autores: Dr. Juan Francisco Lasso, Dr. Oscar Vaca, Dra. Alba Cortés, Dr. Gerardo Piloso, Dr. Pablo Taboada

RESUMEN

La demencia constituye un problema para la salud, pues una de cada 20 personas mayores de 65 años y una de cada cinco, mayores de 80 años puede sufrirla (PDI). Se deben a varias causas, pero las más frecuentes son: la enfermedad de Alzheimer y secundaria a enfermedad multi infarto. En el presente artículo se analizará esta última desde una perspectiva fisiopatológica y farmacológica. La demencia multi infarto (demencia vascular) aparece cuando existe una destrucción isquémica de 100 ml o más de parénquima. No son necesarias lesiones tan extensas, y la destrucción de áreas estratégicas como la porción inferomedial de los lóbulos temporales o en los lóbulos parietales y frontales pueden dar demencia, de la misma manera la afectación de estructuras profundas como el Tálamo con sus conexiones corticales y otras estructuras basales y subcorticales: hipotálamo, mesencéfalo, cuerpos mamilares, núcleo caudado, y putámen.

El tratamiento de la demencia está basado en el control de los factores de riesgo, el uso de hemorreológicos, agentes que estimulen directamente al metabolismo cerebral y la modificación de los circuitos neuronales.

ABSTRACT

Dementia is a health problem; 1 out of 20 people older than 65 years and 1 out of 5, older than 80 may have it. It is due to various causes, but the most frequent are: Alzheimer's disease and secondary to multiple infarct disease. This article deals with the latter from a physiopathological and pharmacological standpoint. Multiple infarct dementia (vascular dementia) arises when there is an ischemic destruction of 100 ml or more of cerebral parenchyma. Larger zones of damage are not needed and the destruction of strategic areas such as the inferomedial portion of the temporal lobes or in the parietal and frontal lobes can cause dementia. Equally the involvement of deep structures such as the thalamus with its cortical connections and other basal and subcortical structures: hypothalamus, mesencephalon, mamillary bodies, nucleus caudatus and putamen.

The treatment is based in the control of risk factors, the use of appropriate drugs, agents that stimulate directly the cerebral metabolism and the modification of the neurologic circuits.

PALABRAS CLAVES

Demencia, enfermedad multi-infarto, hemorreológicos.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

SNC: Sistema nervioso central, **DMI:** demencia multi-infarto, **Dm:** Demencia, **FR:** factores de riesgo, **FSC:** flujo sanguíneo cerebral, **VS:** viscosidad sanguínea.

Introducción

En un mundo cada vez más competitivo donde la capacidad intelectual es la principal herramienta para la supervivencia, toma especial interés la demencia y los factores relacionados a su génesis y solución.

La demencia puede definirse como el deterioro intelectual asociado a cambios conductuales, cognitivos y de personalidad lo suficientemente importantes para interferir en el desenvolvimiento individual, laboral y social de las personas.

Constituye además un problema para la salud pues una de cada 20 personas mayores de 65 años y una de cada cinco mayores de 80 años pueden sufrir demencia.

Podemos personificar a la demencia vascular en la demencia multi-infarto y a través de ella analizaremos la fisiopatología y el tratamiento del problema. (1) (38) (39)

DESARROLLO

La demencia secundaria a enfermedad multi infarto aparece cuando existe una destrucción isquémica de 100 ml o más de parénquima. Sin embargo a veces no son necesarias lesiones tan extensas, y la destrucción de áreas estratégicas, como la porción inferomedial de los lóbulos temporales o en los lóbulos parietales y frontales, pueden causar demencia, de la misma manera la afectación de estructuras profundas como el Tálamo con sus conexiones corticales y otras estructuras basales y subcorticales: hipotálamo, mesencéfalo, cuerpos mamilares, núcleo caudado, y putámen. (25) (47)

La disminución del funcionamiento y metabolismo cerebral acompaña a la edad y con ello la predisposición a desarrollar un cuadro demencial multi infarto, lo cual es más grave si coexisten otras enfermedades cerebrales degenerativas, al punto que hasta el 40% de los pacientes dementes tienen síntomas de demencia secundarios a una combinación de fenómenos vasculares y degenerativos tipo Alzheimer. (2) (3) (14) (37)

Clínicamente podremos reconocer una demencia por un cuadro que inicia con fatiga, aburrimiento, apatía, pérdida de la eficacia laboral, incurre frecuentemente en errores, la memoria falla de manera importante al punto que se vuelve dependiente de calendarios, notas y otro tipo de recordatorios, con frecuencia solicita le repitan la pregunta o la orden que le dieron, poco a poco se vuelve meditabundo, aislado, melancólico, depresivo e irritable, abandona sus jobs y actividades habituales, desarrolla paulatinamente trastornos de conducta y ello genera conflictos familiares que cierran y agravan al círculo vicioso, hacia los estados finales ya no puede valerse por sí mismo, todo ello la mayor parte de las veces acompañado de signos extrapiramidales e incluso piramidales. (53)

El tratamiento del problema de la demencia además del control sintomático está basado en el control de los factores de riesgo, el uso de vasodilatadores cerebrales y hemorreológicos en general, agentes que estimulen directamente al metabolismo cerebral y la modificación de los circuitos neuronales, por esa razón analizaremos la fisiopatología de la demencia vascular desde la perspectiva de estos factores y luego los fármacos que actualmente son usados para el efecto. (8) (30) (40) (41) (48)

Fisiopatología de la demencia vascular

1. **Factores de riesgo** Son la hipertensión arterial, trastorno de lípidos, obesidad, diabetes mellitus, tabaquismo, síndromes de hipercoagulabilidad, trombofilia e hipervascularidad sanguínea. (13)

2. **Papel del flujo sanguíneo cerebral** El cerebro humano requiere durante las 24 horas 1000 litros de sangre, 71 L de oxígeno y 100g de glucosa. Cuando cae el flujo sanguíneo por debajo de 40% de lo normal se afecta la actividad eléctrica neuronal y no es posible mantener una homeostasis adecuada entre el aporte de glucosa y oxígeno y la eliminación de los productos de desecho. Declarado así, un estado de isquemia cerebral los vasos cerebrales responden con vasodilatación inicial que si bien puede mejorar algo el flujo sanguíneo al persistir el estado de isquemia e hipoperfusión finalmente no es posible satisfacer los requerimientos tisulares y ocurre glucólisis anaeróbica que consume rápidamente las reservas de glucógeno cerebral, las mitocondrias no pueden realizar la fosforilación oxidativa que interrumpe el flujo de electrones por la cadena de citocromos, esto permite la formación de radicales libres de oxígeno y peróxidos que a su vez destruyen las membranas celulares dejando lesión irreversible en el tejido cerebral que es reemplazado por tejido cicatrizal. Los calcioantagonistas, el Mesilato de codelergocrina y la Pentoxifilina mostraron acción a este nivel. (13) (15) (16) (36)

3. **Papel de la viscosidad sanguínea** La viscosidad de la sangre depende del hematocrito, la concentración de fibrinógeno, de proteínas y de los lípidos. (50) (51)

En condiciones normales la viscosidad sanguínea es constante pero puede variar si existe aumento en la concentración de proteínas asimétricas de gran tamaño como el fibrinógeno, cuando esto sucede los eritrocitos tienden a formar agregados que en un sistema vascular alterado no pueden ser dispersados por las fuerzas hidrostáticas y por el efecto del estasis sanguíneo se agregan más todavía aumentando la viscosidad. Planteado el problema de la isquemia cerebral, conocemos que en esta afección hay un estado de hipercoagulabilidad y trombofilia expresado por el acortamiento de los tiempos de coagulación y sangrado con cifras elevadas de fibrinógeno sérico, por lo que el control de la viscosidad sanguínea en un enfermo con isquemia cerebral es una necesidad. (5) (6) (7)

1. **Papel de las plaquetas** Al reducirse el flujo sanguíneo cerebral se produce hipoxia cerebral que aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos que permiten el paso de cininas y otros precursores de la coagulación que desarrollan un estado de hipercoagulabilidad con agregación plaquetaria, las plaquetas por su parte segregarán serotonina y sustancias vasoconstrictoras que en conjunto

favorecerán la formación de microtrombos en la microcirculación.

Efectos beneficiosos en este punto lo han mostrado el Mesilato de Codergocrina y la Pentoxifilina. (6) (7) (9)

Papel de los eritrocitos Los eritrocitos están provistos de propiedades viscoelásticas que le permiten deformarse para así poder atravesar la luz de 3-5 μm de los capilares cuando su diámetro es de 8 μm , por otra parte esta propiedad le permite reducir la viscosidad sanguínea y así asegurar un adecuado aporte de nutrientes al tejido cerebral. Se ha anotado acción benéfica en este sentido con el uso del Piritinol y la Pentoxifilina. (42) (43)

Trastornos metabólicos

Las lesiones cerebrales generadas por los factores arriba descritos producen micro trombosis, microinfartos, destrucción progresiva del parénquima cerebral y sobre todo disminución de aporte de nutrientes a las células del tejido nervioso, especialmente disminuye la dotación de glucosa y oxígeno cuya falta no permite la producción de adenosin trifosfato (ATP) por parte de las mitocondrias, y sin la energía de esta molécula la función neuronal decae. En este ámbito es donde actúan drogas como el Bifemelato, y también en diferentes grados la Pentoxifilina, el Mesilato de Codergocrina, y el Piritinol. (53)

Trastornos en el funcionamiento de neurotransmisores

La disfunción de algunos neurotransmisores como la acetilcolina ha sido anotada en varios trabajos sobre demencia, especialmente la disminución de acetil colinesterasa. Esta es la razón para el uso de agonistas colinérgicos, anticolinesterásicos y del Bifemelano.

Fármacos usados en el tratamiento de la demencia vascular.

Los fármacos usados en esta patología son:

La Pentoxifilina es una metilxantina vasoactiva que mejora la perfusión cerebral al alterar la viscosidad sanguínea, la agregación plaquetaria, las concentraciones de fibrinógeno y la viscoelasticidad eritrocitaria, con lo que actúa sobre todos los factores de riesgo. (7) (10) (11) (12)

El mesilato de codergocrina Es un encéfalo trópico, activa el metabolismo cerebral y actúa sobre la neurotransmisión cerebral. Constituye un derivado de la ergotamina formado por la mezcla de

metasulfonatos de dihidroergocornina, dihidroergocristina, dihidro - α - ergocriptina y dihidro - β - ergocriptina. En vitro se liga a los receptores específicos de noradrenalina y dopamina, es agonista de la Serotonina y disminuye la agregación plaquetaria. (18) (19) (22) (23) (24)

El Bifemelano: Es un fármaco antianóxico, activador del metabolismo, bloquea los canales de calcio voltaje dependientes, inactiva los radicales libres responsables de la lesión celular por isquemia, aumenta la captación de glucosa en el tejido nervioso, y mejora el decremento de la neurotransmisión colinérgica, serotoninérgica y noradrenérgica. Con lo que actúa sobre todo en los trastornos metabólicos. (53)

El Piritinol Es igualmente un encefalotrópico que mejora la utilización cerebral de Glucosa, induce una recaptación presináptica de colina y postsináptica de monofosfato sódico de guanosina que actúa como segundo mensajero colinérgico, mejora la agregabilidad de los hematíes y su flexibilidad. (20) (26) (27) (29)

Piracetam Es un derivado del ácido amino butírico, se piensa que aumenta el FSC y el metabolismo regional de la Glucosa. (31) (49)

Fosfatidilserina Es un fosfolípido ácido presente en las membranas biológicas que actuaría induciendo la acumulación cerebral de Glucosa y la elevación del contenido de acetil colina a nivel del núcleo estriado y la corteza. (28) (32) (33)

Nimodipina y bloqueadores de los canales del calcio Bloquean la apertura de los canales del calcio gracias a la inhibición del proceso autocatalítico de producción de radicales libres y de ácido araquidónico. Este mecanismo consigue una vasodilatación y reducción de la hipoperfusión cerebral. (46)

Acido acetil salicílico y antiagregantes plaquetarios Actúan por inhibición de la reacción de liberación-agregación de las plaquetas gracias a un bloqueo de la transformación del ácido araquidónico hidrolizado en las formas débiles de los endoperoxícos cíclicos prostaglandinas PGG2 y PGH7. En este grupo podemos citar a más del ASA al dipiridamol, sulfipirazona, y la ticlopidina. (44) (45) (55)

Hasta el momento no conocemos en forma clara la fisiopatología de la demencia, especialmente tipo Alzheimer y vascular. Se han realizado muchos estudios con los fármacos enunciados, algunos muy prometedores, pero la palabra final no está dicha y los resultados finales son aun motivo de controversia en los foros médicos. Sin embargo el tener en el arsenal

terapéutico a estos fármacos es ya un gran adelanto hasta tener datos más concluyentes.

Otro punto importante es el controlar los factores de riesgo como la glicemia sanguínea, el colesterol, la hipertensión arterial y el tabaquismo.

Conclusión

- La demencia constituye un problema de salud pues una de cada 20 personas mayores de 65 años y una de cada cinco mayores de 80 años la sufren, es generada por procesos degenerativos y por entes nosológicos como la enfermedad multi infarto donde la hipoperfusión cerebral destruye grandes porciones de tejido cerebral, al analizar su fisiopatología podemos ver como influyen factores hemorreológicos en la producción de isquemia cerebral y consecuentemente de demencia, de la misma manera existen fármacos que modifican estos factores y pueden usarse para mejorar el flujo sanguíneo cerebral que finalmente retrasará el deterioro intelectual.

Bibliografía

- Forette F, Boller F. Hypertension and the risk of dementia in the elderly. *Am J Med* 1991;90:3A-14S-19S
- Muller R, Lehrach F. Haemorheology and cerebro vascular disease: multifunctional approach with pentoxifylline. *Curr Med Res Opin* 1981; 7:253-263
- Starr JM, Whalley LJ. Senile hypertension and cognitive impairment: an overview. *J Hypertens* 1992;10:S31- S42
- Victor M, Adams RD. Confusion, delirium, amnesia and dementia. In Braunwald, Isselbacher, Petersdorf RG et al. (Eds) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 11th edition, pp 127-135, 1987
- Rai GS. Viscosity, vascular disease and the elderly Age and Aging 1981;10:221-224
- Boisseau MR, Freyburger G, Lorient-Roudaut MF. Changes in blood filterability in cerebrovascular accidents. *Wien Med Wochenschr* 1986; 136:44-46
- Guerini M, Pecchi S, Rossi C, et al. Effect of pentoxifylline on bloodhyperviscosity and peripheral haemodynamics in patients with peripheral obliterating arterial disease *Pharmacotherapeutica* 1983;3:5266
- Perego MA, Sergio G, Artale F. Haemorheological aspects of the pathophysiology and clinical features of peripheral occlusive arterial disease. *Pharmacotherapeutica* 1983;3:91-101
- Hammerschmidt DE, katasek D, McCarthy T, et al. Pentoxifylline inhibits granulocyte and platelet function, including granulocyte priming by platelet activating factor *J lab Clin Med* 1988; 112:254-263
- Lenoble GM. Aspects nouveaux de la pharmacologie de la pentoxifylline. *J Mal Vasc* 1989;14:3541
- Hartmann A, Tsuda Y. A controlled study on the effect of pentoxifylline and on ergot alkaloid derivative on regional cerebral blood flow in patients with chronic cerebrovascular disease. *Angiology* 1988;39:449-457
- Pametti L, Ciuffetti G, Mercuri M, et al. The role of haemorheological factors in the ageing brain: long term therapy with pentoxifylline (Trental 400) in the elderly patients with initial mental deterioration. *Pharmacotherapeutica* 1986;4:617-627
- Ott E, Lechner H. Haemorheologic conditions in patients with cerebrovascular disease altered by treatment with pentoxifylline. *La Ricerca Clin Lab* 1985;11:253-256
- Dominguez D, de Cayaffa CL, Gomensoro J, Aparicio NJ. Modification of psychometric, practical and intellectual parameters in patients with diffuse cerebrovascular insufficiency during prolonged treatment with pentoxifylline: a double-blind, placebo controlled trial. *Pharmacotherapeutica* 1977;1:498-506
- Harwart D. The treatment of chronic cerebrovascular insufficiency. A double-blind study with pentoxifylline (Trental 400). *Curr Med Res Opin* 1979;6:73-84
- Black RS, Barclay LL, Nolan KA, et al. Pentoxifylline in cerebrovascular dementia. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:237244
- Feine-Haake G. Assessment of the therapeutic efficacy of pentoxifylline (Trental 400) a double-blind trial in geriatric patients with vascular disorders. *Pharmacotherapeutica* 1983;3:46-51
- Wiensperger N, Gygox P. and Danzeisen M (1978) Cortical P02 distribution during oligemic hypotension and its pharmacological modification *Arzneim Forsch. (Drug Res)* 28:768-770
- Goldstein M, Lew J, Hata F, and Lieberman A (1978) Binding interaction of ergot alkaloids with monoaminergic receptors in brain. *Gerontology* 24:76-85
- Jouvet M (1972) The role of monoamines and acetylcholine containing neurons in the regulations of the sleep- waking cycle. *Ergeb. Physiol.* 64:166-307
- Gross D, Leuterer W and Matthies G. (1952) Aktive Apoplexiebehandlung *Munch. Med Wschr* 35: 1734-1738
- Kaiser G. and Tschabitscher H. (1956) Erfahrungen mit hydergin in der Behandlung zerebraler Durchblutungsstörungen. In *Hoheren Alter. Wk Klin Wschr.* 9:150-145
- Aradas A. (1965) Treatment of cerebral circulation disorders with Dinydrogenated Alkaloids of ergot of rye administered intravenously in repeated doses. *G. Geront.* 11:677-682
- Bronzinni A, Michetti A and Barkieri R (1967) Therapie der akuten Hirngefäßerkrankungen. Met der Kombination Dihydroergocornin, Dinydroergocristin. Und Dinydroergokriptin Plus Novocain. *Clinet.* 41:515-522
- Viala JJ, Bourrat C, And Site (1974) Lepronostic a court terme des accidents vasculaires cerebraux. *Lyon Med.* 231:815-819
- Becker K and hoyier S (1966) Hirnstoffwechseluntersuchungen unter der Behandlung von Pyritioxin *deutch Zitschrift für Nervenheilkunde*, 188:200-209
- Herrschaft H (1978) Die Wirkung von Pyritinol auf die Gehirndurchblutung des Menschen. *Munch. Med. Wschr.* 39:1263-1268
- Pavlik A, Benesova O and Dlohozkova N (1987) Effects of nootropic drugs on brain cholinergic and dopaminergic transmission. *Activas Nervosa Superior Praha* 29:62-65
- Tazaki G, Omae T, Kuomaru S, Ontono E, Hasagania K, Nori A, Kurihara N, Kutsusawa N and Okada T (1980) Clinical effect of encephabol (pyritinol) in the treatment of cerebrovascular disorders. *I. Int. Med. Res. pp.* 118-126
- Arjundas G, Sultana SM and Natarajan V (1987) Influence of an encephalotropic drug on higher nervous function of stroke patients. In: *Higher Nervous Functions. Int. Symposium during the 7th Asian Oceanian Congress of Neurology, Bali. Vieweg Verlag Braunschweig*, pp. 121-130
- Sitzer G and Matz D (1981) Die Wertigkeit himnelektrischer Untersuchungen in der Rehabilitation des ischämischen zerebralen Insultes, insbesondere unter Berücksichtigung der toposelektiven Ableitung. *Int. Kongress über hematologische und metabolische aspekte von Piracetam. Heidelberg*, pp. 171-179
- Castellani A, Colafelice M and Perbellini D (1978) Clinical experiments with brain cortex phospholipids in psychogeriatrics. *Acta Neurol.* 33(3): 217-229
- Ransmeyer G, Plorer S, Gerstenbrand F and Bauer G (1987) Double-blind placebo controlled trial of phosphatidylserine in elderly patients with arteriosclerotic encephalopathy. *Clin. Trials J.* 24:6270.
- Atarashi J, Shoda T, Araki G, Hahora K, Ohyama K and Otano E (1976) Clinical efficacy of pentoxifylline (BL 191) and pyntioxine hydrochloride in treatment of cerebrovascular disorders. *Clin. Eval.* 4:213-230
- Kellner H (1983) Treatment of chronic arterial circulatory disorders: Double-blind trial with pentoxifylline (Trental 400) *Pharmacotherapeutica* 3(1): 67-73.

36. Hartmann A (1985) Comparative randomized study of cerebral blood flow after long term administration of pentoxifylline and cergocaine mesylate in patients with chronic cerebrovascular disease. *Curr. Res. Opin.* 7:475-479
37. Ghose K (1987) Oxpentifylline in dementia: A controlled study. *Arch. Gerontol. Genat.* 6:19-26
38. Nadeau SE, Malloy PF and Andrew ME (1988) *Ann. Neurol.* 24:270-272
39. Jackson JA, Jankovic J and Ford J (1983) *Ann. Neurol.* 13:273-278
40. Gustafson L, Risberg J, Johanson M, Fransson M and Maximilian VA (1978) *Psychopharmacology* 56: 115-117
41. Platel A, Jalfre M, Pawelec C, Roux S and Porsolt RT (1984) *Pharmacol. Biochem. Behav.* 21: 209-212
42. Seisjo BK (1981) *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1:155-185
43. Mohamed AA, Mendelow AD, Teasdale GM, Harper AM and McCulloch I (1985) *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 5:26-33
44. Steen PA, Gisvold SE, Milde JH, Newberg LA, Schithauer BW, Lanier WL and Michenfelder JD (1985) *Anesthesiol.* 62: 406-414
45. Deyo RA, Straube KT and DisterhoCavallini ft JF (1989) *Science* 243:809-811
46. Bono G, Sinfionani E, Trucco M, A, Acuto GC and Nappi G (1985) In: Betz E, Deck K, Hoffmeister F (eds) *NIMODIPINE-PHARMACOLOGICAL AND CLINICAL PROPERTIES*. Schattauer, Stuttgart, pp. 275-287
47. Ganser V and Boksay I(1974) *Neurology* 24: 487-493
48. Bluhm RE, Molnar J and Cohen MM (1985) *Clin. Neuropharm.* 8:280-285
49. Bartus RT, Dean RL, Beer B and Lippa AS (1982) *Science* 217:408-416
50. De Toledo- Morredll L, Geinisman Y and Morrel F (1988) *Neurobiol. Aging* 9: 581-590
51. Bames CA (1979) *J. Comp. Physiol. Psychol* 93: 74-104
52. Pametti L, Ciufetti G, Mercuri M, Lupattelli G and Senin U (1986) *Phammatherapeutica* 4: 617-627.
53. Yamagami S, Mui K, Hirayama E, et al: THE CLINICAL EFFECT OF BIFEMELANE HYDROCHLORIDE ON DEMENTIA IN AGED PATIENTS, *Drugs Exptl Clin Res* 1991, XVII(4) 217-223