



Cambios en la Sustancia Blanca Cerebral, y deterioro cognitivo

César Augusto Franco Ruiz
Residente de Neurología Clínica
Universidad de Antioquia
Hospital San Vicente de Paúl
Medellín.

Correspondencia a:

Dr. César Augusto Franco Ruiz,
Carrera 77C No.48B-68, apto.601, Medellín, Colombia.
Teléfono: (574) 4460709
Fax: (574) 5710178
Correo electrónico: cesarfrancoruiz@yahoo.com

RESUMEN

Se desea revisar la relación entre los cambios en la sustancia blanca (o leucoaraiosis) relacionados con el envejecimiento y las funciones neuropsicológicas.

Es conocida la aparición de lesiones de sustancia blanca en el anciano, y su relación con el envejecimiento mismo y la hipertensión. Estas lesiones clínicamente se han asociado con trastornos de la marcha, incontinencia urinaria, depresión y alteraciones cognitivas. Las técnicas modernas de neuroimagen, como la Resonancia Magnética (RM), han permitido estudiar la relación entre los cambios en la sustancia blanca y dichas manifestaciones clínicas. Pero existe controversia con respecto a esta relación, particularmente en lo que toca con las alteraciones cognitivas. Algunos estudios han encontrado asociación entre los cambios en la sustancia blanca, y la alteración en funciones frontales como la velocidad de procesamiento de información, la fluidez verbal, la función visuomotora y la capacidad de clasificación y secuenciación mental. Otras áreas cognitivas como el lenguaje, la memoria, las funciones espaciovizuales, constructivovizuales y perceptivovizuales son menos relacionadas con cambios en la sustancia blanca. El mecanismo fisiopatológico que explica estas manifestaciones parece ser una "desconexión" ocasionada por los cambios en la sustancia blanca.

Conclusiones:

Las alteraciones cognitivas frecuentemente asociadas con cambios en la sustancia blanca son aquéllas que dependen de los lóbulos frontales. El envejecimiento y la hipertensión están asociados con la aparición de estos cambios.

Palabras claves:

Envejecimiento, sustancia blanca, leucoaraiosis, cognición, lóbulo frontal, hipertensión.

WHITE MATTER CHANGES AND COGNITIVE IMPAIRMENT

SUMMARY

To revise the relationship among the white matter changes (or leucoaraiosis) related to aging and neuropsychological functions.

In the elderly people the appearance of white matter changes is known. The aging process and hypertension are associated issues. Gait disorders, urinary incontinency, depression and cognitive deterioration are clinically associated. The modern neuroimaging technology such as Magnetic Resonance (MR) have allowed to study the relationship between the white matter changes and the clinical manifestations. But exists controversy regarding this relationship, particularly in the cognitive impairment. Some studies have found association between the white matter changes and decline in frontal lobe functions such as speed of information processing, visuomotor function, verbal fluency, classification and mental sequences. Other cognitive areas such as language, memory, visuospatial, visuoconstructive and visuoperceptive functions appear less frequently related to white matter changes. A "disconnection" caused by the white matter abnormalities is the most probable underlying physiopathological mechanism.

Conclusions:

The cognitive impairments most frequently associated with white matter changes are those dependent on the frontal lobes. Some of this effect might be due to the hypertension and the same aging.

Key Words:

Aging, white matter, leucoaraiosis, cognition, frontal lobe, hypertension.

A manera de introducción

Las personas que conservan sus funciones cognitivas en la vejez, tienden a tener mejor calidad de vida y mayor longevidad. Por esto es importante encontrar los factores determinantes de estas diferencias entre personas mayores.

Hasta el 10% de las personas mayores de 65 años presentan alguna alteración cognitiva, y dos terceras partes de los ancianos tienen al menos un déficit en la evaluación neuropsicológica. Adicionalmente se establece que en la vejez hay una merma en el tiempo de reacción o procesamiento cognitivo, un deterioro en la inteligencia fluida, y alteración en la memoria a corto plazo (Riggs, 1998).

Se considera que un porcentaje variable de individuos de edad avanzada presenta cambios en la sustancia blanca, cuya importancia clínica no es clara, pero que pueden tener relación con las alteraciones cognitivas descritas.

Se pretende revisar la importancia clínica de los cambios en la sustancia blanca cerebral, específicamente en aspectos neuropsicológicos.

Reseña Histórica

En una revisión histórica del concepto de demencia vascular, Román (2003) se remonta a finales del Siglo XIX, cuando Otto Binswánger y Alois Alzhéimer sugieren la asociación entre la demencia y los cambios en la sustancia blanca cerebral. Binswánger describe en 1894 una variante clinicopatológica de la demencia vascular, consistente en lesiones de la sustancia blanca periventricular, respetando típicamente las fibras arqueadas en "U" y presentando además ventriculomegalia. Alzhéimer denominó después a esta condición enfermedad de Binswánger. Posteriormente, en 1901, Pierre Marie describe pacientes con múltiples lagunas cerebrales manifiestas como episodios recurrentes de Ataque Cerebro-

vascular (ACV), con secuelas menores; esta entidad la denomina estado lacunar (état lacunaire) y cognitivamente evidenciaba alguna alteración, pero sin corresponder a un cuadro de demencia.

Desde el advenimiento de las técnicas modernas de neuroimagen en los últimos 30 años, se han podido evidenciar claros cambios en la sustancia blanca, en un porcentaje variable de individuos mayores de 60 años, cambios denominados por Hachinski, Póttter y Mérskey (1987) como leucoaraiosis (del griego leuco: blanco y araiosis: rarefacción).

Cambios en la Sustancia Blanca

La presencia de cambios en la sustancia blanca cerebral en personas de edad avanzada, se ha descrito en diferentes estudios, con hallazgos que oscilan entre 5% a 100% de los individuos (Pantoni & García,

1997); sin embargo no todos presentan síntomas neurológicos o neuropsicológicos.

De acuerdo con esto la importancia clínica de tales anomalías es incierta, y contribuye a esta incertidumbre la variedad de denominaciones que se han aplicado a esas lesiones, incluyendo la enfermedad de Binswánger, leucoaraiosis, objetos brillantes no identificados, lesiones de sustancia blanca y lesiones periventriculares.

Las alteraciones de sustancia blanca se distribuyen principalmente en las regiones periventriculares, centros semiovais y corona radiata, y se observan como áreas hipodensas en Tomografía Computarizada (TC), y como lesiones hiperintensas (debido a su apariencia blanca brillante) en las series de T2 de Resonancia Magnética (RM). Las técnicas de FLAIR (Fluid Attenuated Inversión Recovery) son especialmente sensibles a los cambios en sustancia blanca.

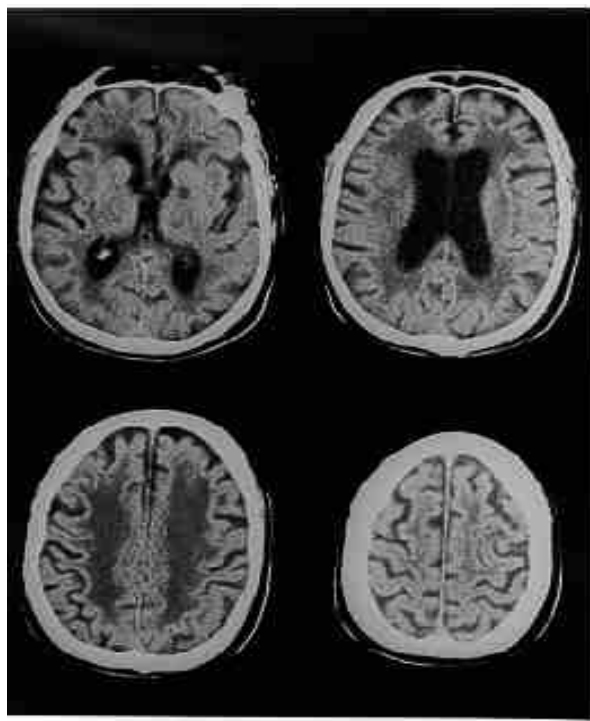


Figura 1. Tomografía axial computarizada (TC) en la que se evidencia la presencia de áreas hipodensas de predominio periventriculares. Nótese el aumento del tamaño de los ventrículos laterales. Además se observa un infarto lacunar en el caudado izquierdo.

Figura 2. Imágenes de Resonancia Magnética en T2 que evidencia múltiples lesiones hiperintensas a nivel periventricular bilateral.



Los estudios clinicopatológicos indican que estas señales anormales coinciden típicamente con un patrón mixto de infartos lacunares, desmielinización sin inflamación, y arterioesclerosis marcada (Pantoni & García, 1997). La desmielinización perivascular y la gliosis, los espacios perivascuales (de Virchow Robin) dilatados o las pequeñas lagunas, causan las leves lesiones puntiformes. Este daño se corresponde con zonas de pérdida axonal, espongiosis y rarefacción de la mielina (Chimowitz, Estes, Furfan, & Awad, 1992; Muñoz, Hastak, Harper, & Hachinski, 1993).

Manifestación Clínica y Fisiopatología

La presencia de cambios en la sustancia blanca se ha correlacionado predominantemente con alteraciones neuropsicológicas, pero incluyen además trastornos de la marcha, caídas, depresión e incontinencia urinaria (Camicioli, Moore, Sexton, Hówieson & Kaye, 1999; de Groot et al., 2000; Lésler et al., 1996; Lóngstreth et al., 1996; Tarvonen-Schröder et al., 1996).

La contribución de estas anomalías a la función cognitiva ha sido motivo de controversia por muchos años, puesto que éstas son comunes en personas mayores, con o sin demencia u otras alteraciones cognitivas, y se asocian con otros factores relativos al envejecimiento cognitivo (por ejemplo, hipertensión arterial, diabetes y dislipidemia, que tienen impacto en la función vascular).

Hay evidencia anatómica, histopatológica, clínica y experimental, de que el origen de estas anomalías es isquémico (de Reuck, 1971; Erkinjuntti et al., 1996; Fazekas, Chawluk, Alavi, Húrtig, & Zimmerman, 1987; Fazekas et al., 1993; Lóngstreth et al., 1996; Pantoni & García, 1997). Clínicamente, las lesiones de sustancia blanca se encuentran más a menudo en asociación con la hipertensión, diabetes, enfermedad cardíaca y otros factores cardiovasculares (Bots et al., 1993;

Breteler, van Swieten, et al., 1994; de Leeuw et al., 2001; Liao et al., 1997).

Para algunos autores un fenómeno de "desconexión" propiciado por los cambios de sustancia blanca explicaba la alteración cognitiva (Mittember, Séidenberg, O'Leary, & DiGiulio, 1989). Estos autores enfatizan que ésta es la explicación de los déficits frontales asociados con el envejecimiento. Estudios más recientes corroboran esta hipótesis, al demostrar que el volumen de las lesiones de sustancia blanca aumenta con la edad y es superior en el lóbulo frontal, con respecto a los otros lóbulos (de Leeuw et al., 2001).

Algunos trabajos han encontrado que las lesiones periventriculares afectan la velocidad del procesamiento de la información, hallazgo relevante puesto que la leucoaraiosis periventricular está afectando básicamente las fibras axonales largas de asociación que conectan la corteza con estructuras subcorticales, y no afecta las fibras en "U" que comunican áreas corticales adyacentes (de Groot et al., 2000).

En otra teoría extractada de estudios en animales (reproduciendo algunos aspectos de las lesiones de sustancia blanca) Pantoni & García (1997) llegan a señalar la ruptura de la barrera hematoencefálica como parte de la causa de la alteración cognitiva relacionada con la edad, en personas con estas anomalías (Kémper, Blatt, Killiany, & Moss, 2001).

La circulación alterada del líquido cefalorraquídeo puede ser una causa alternativa de anomalías en la sustancia blanca (Kimura, Tanaka, & Yoshinaga, 1992).

Cambios en la Sustancia Blanca y Deterioro Cognitivo

Stéingart et al. (1987) usando TC, fueron los primeros en relacionar los cambios en sustancia blanca, con sutiles déficits neuropsicológicos. Con el advenimiento de la RM, por su mayor sensibilidad al compararla

con TC, la investigación de esta relación mejoró, pero no se ha logrado un consenso a este respecto. El efecto de factores como la edad, hipertensión arterial y educación, se ha intentado controlar y no arroja datos concluyentes. Los resultados antagónicos que reporta la literatura pueden deberse a diversos factores como diferentes tamaños de la muestra de sujetos, la intensidad del campo magnético, el grosor de los cortes de RM, la heterogeneidad de las escalas utilizadas para cuantificar los cambios en la sustancia blanca, y el tipo de pruebas neuropsicológicas administradas (Báum, Schulte, Girke, Reischies, & Félix, 1996; de Groot, de Leeuw, & Breteler, 1998; Junqué et al., 1990).

Es así como algunos estudios no encontraron asociación entre lesiones de sustancia blanca y deterioro cognitivo, o encontraron iguales lesiones en pacientes con enfermedad de Alzheimer (Hárrell et al., 1991; Kertesz, Polk & Carr, 1990; Leys et al., 1990; Starkstein et al., 1997).

Por el contrario, estudios más recientes han coincidido en demostrar la asociación entre alteraciones cognitivas y cambios en la sustancia blanca (Gupta et al., 1998; Kitagaki et al., 1997; Kúller et al., 1998; Snowdon et al., 1997; Solano, Lopera, Muñoz, & Pineda, 2002 (comunicación personal); Wolf, Ecke, Bettin, Diétrich, & Gertz, 2000). Una revisión cuantitativa encontró que en ancianos sanos, el aumento de cambios de sustancia blanca se asociaba con relativa alteración en la velocidad de procesamiento, la memoria y funciones ejecutivas (Gúnnig-Dixon & Raz, 2000). En el gran estudio Róterdam Scan, de Groot et al. (2000) encontraron que los cambios de sustancia blanca y las lesiones periventriculares se asociaban con más bajo rendimiento en pruebas de velocidad psicomotora, memoria y función cognitiva global. El efecto principal de las lesiones periventriculares fue sobre tareas que involucran velocidad de procesamiento cognitivo. La inteligencia fluida se asoció con cambios en sustancia blanca, pero no con lesiones periventriculares (Leaper et al., 2001). Otro grupo no encontró asociación

entre la severidad de los cambios en sustancia blanca y el grado de disminución en la respuesta enlentecimiento motora (Hargrave, Geck, Reed y Mungas, 2000).

Deary, Léaper, Murray, Staff y Whalley (2003) comprueban que independientemente de la localización cerebral, las anomalías en sustancia blanca contribuyen en cerca del 14% a la variabilidad en la función cognitiva en el anciano y que este porcentaje también es independiente de la función mental en etapas tempranas de la vida.

Pruebas Neuropsicológicas

Si se analizan la mayoría de trabajos con RM publicados, se puede decir que las pruebas más afectadas corresponden a aquéllas que reflejan el funcionamiento de los lóbulos frontales. Son útiles pruebas que miden la velocidad de procesamiento de información, como el Stroop y la clave de números del WAIS; pruebas que evalúan la función visuomotora, como el Trail Making Test parte A, y el Purdue Pegboard; pruebas que evalúan la función ejecutiva, como el Wisconsin Card Sorting Test y el Trail Making Test parte B, además de pruebas de fluidez semántica y fonética.

Estas pruebas aparecen significativamente alteradas en un 40% a 70% si se administran a sujetos con cambios en sustancia blanca (Bartres-Faz, Clemente, & Junqué, 2001).

Las pruebas que implican contabilización de tiempo son las más afectadas (de Groot et al., 1998). Aparentemente las pruebas de atención y concentración se ven menos afectadas que el resto de funciones frontales; claro que los trabajos publicados, rara vez usan pruebas muy sensibles a estos procesos (Bartrés-Faz et al., 2001).

Si se usan pruebas de deterioro global como el Minimental State Examination (MMSE), éstas muestran alteraciones en menos del 30%, y generalmente el posible efecto desaparece si se ajusta para la edad (de Groot, et al., 1998).

Áreas como la función constructivovisual, perceptivovisual, espaciovisual o el lenguaje, sólo están afectadas en menos del 15% .

La memoria es más resistente a la leucoaraiosis, pero si se altera, se afecta con mayor frecuencia la de tipo visual (Bäum et al., 1996; de Carli et al., 1995; Schmidt et al., 1995).

Conclusiones

Si bien aún es controvertida la asociación entre las alteraciones cognitivas (y neurológicas) y los cambios en la sustancia blanca (en personas mayores de 60 años), hay una tendencia a que ésta exista, y es avalada por evidencia reciente.

Esta evidencia (basada en estudios neuroimagnológicos modernos y neuropsicológicos) demuestra que los individuos con leucoaraiosis muestran alteraciones en aquellas tareas que involucran del lóbulo frontal. Es así como se identifican alteraciones en la velocidad de procesamiento de información, en la función visuomotora y en la función ejecutiva. Por el contrario, funciones dependientes de otros lóbulos cerebrales se ven poco o nada afectadas: lenguaje; funciones perceptivovisuales, construccional-visual y perceptual-visual, así como la memoria.

Pruebas como el Trail Making Test-A y B, el Purdue Pegboard, el Wisconsin Card Sorting Test, además de pruebas de fluidez semántica y fonética, son las de mayor sensibilidad en el diagnóstico de estas alteraciones.

Un mecanismo de "desconexión" de las vías axonales cortico-subcorticales se han implicado en la fisiopatología de estas lesiones de sustancia blanca.

La hipertensión arterial, la diabetes, la dislipidemia, aparte del mismo proceso de envejecimiento, contribuyen a la aparición de estos cambios; por ello el adecuado control de estos factores de riesgo vascular podrían ser determinantes para limitar la progresión

del daño en la sustancia blanca, y las consecuentes alteraciones cognitivas y neurológicas.

Referencias

Bäum, K. A., Schulte, C., Girke, W., Reischies, F. M., Félix, R. (1996). Incidental white matter foci on MRI in "healthy" subjects: evidence of subtle cognitive dysfunction. *Neuroradiology*, 38, 755-760.

Bots, L., van Swieten, J. C., Breteler, M. M. B., de Jong, P. T. V. M., van Gijn, J., Hofman, A., & Groebbee, D. E. (1993). Cerebral white matter lesions and atherosclerosis in the Róterdam study. *Lancet*, 341, 1232-1237.

Breteler, M. M. B., van Swieten, J. C., Bots, M. L., Groebbee, D. E., Claus, J. J., van den Hout, J. H. W., et al. (1994). Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in population-based study. *Neurology*, 44, 1246-1252.

Camicioli, R., Moore, M. M., Sexton, G., Hówieson, D. B., & Kaye, J. A. (1999). Age related brain changes associated with motor function in healthy older people. *Journal of American Geriatrics Society*, 47, 330-334.

Chimowitz, M. I., Estes, M. L., Furfan, A. J. & Awad, I. A. (1992). Further observations on the pathology of subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging. *Archives of Neurology*, 49, 747-752.

De Carli, C., Murphy, D. G. M., Tranh, M., Grady, C. L., Haxby, J. V., Gillete, J. A., et al. (1995). He effect of white matter hyperintensity volume on brain structure, cognitive performance, and cerebral metabolism of glucose in 51 healthy adults. *Neurology*, 45, 2077-2084.

De Groot, J. C., de Leeuw, F. E., Oudkerk, M., Hofman, A., Jolles, J., & Breteler, M. M. (2000). Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults. *Archives of General Psychiatry*, 57, 1071-1076.

- De Leeuw, F. E., de Groot, J. C., Achten, E., Oudkerk, M., Ramos, L. M. P., Heijboer, R., et al. (2001). Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam can Study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 70, 9-14.
- De Reuck, J. (1971). The human periventricular arterial blood supplí and the anatomy of cerebral infarctions. *European Neurology*, 5, 321-334.
- Deary, I. J., Léaper, S. A., Murray, A. D., Staff, R. T., & Whálley, L. J. (2003). Cerebral white matter abnormalities and lifetime cognitive change: A 67- year follow-up of the Scottish Mental survey of 1932. *Psychology and Aging*, 18, 140-148.
- Erkinjuntti, T., Benavente, O., Eliasziw, ., Muñoz, D. G., Sulkava, R., Haltia, M., & Hachinski, V. (1996). Diffuse vacuolization (spongiosis) and arteriolesclerosis in the frontal white matter occurs in vascular dementia. *Archives of Neurology*, 53, 325-332.
- Fazekas, F., Chawluk, J. B., Alavi., Húrtig, H. I., & Zimmerman, R. A. (1987). MR signals abnormalities at 1,5T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of Neuroradiology*, 8, 421-426.
- Fazekas, F., Kléinert, R., Offenbácher, H., Schmidt, R., Kléinert, G., Páyer, F., et al. (1993). Pathological correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*, 43, 1683-1689.
- Gúnnig-Dixon, F. M., & Raz, N. (2000). The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: A quantitative review. *Neuropsychology*, 14, 224-232.
- Gupta, S. R., Naheedy, M. H., Young, J. C., Ghobrial, M., Rubino, F. a., & Hindo, W. 1988). Periventricular white matter changes and dementia. *Archives of Neurology*, 45, 637-641.
- Hachinski, V. E., Póttter, P., Merskey, H. (1987). Leukoaraiosis: an ancient term for a new problem. *Archives of Neurology* , 44, 21-23.
- Hargrave, R., Geck, L. C., Reed, B. & Mungas, D. (2000). Affective behavioural disturbances in Alzheimer's disease and ischaemic vascular disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 68, 41-46.
- Hárrell, L. E. ; Duvall, E., Folks, D. G., Duke, L., Bartolucci, A., Conboy, T., et al. (1991). The relationship of hight intensity signals on magnetic resonance images to cognitive and psychiatric state in Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 48, 1136-1140.
- Kémper, T. L., Blatt, . J., Killiany, R. J., & Moss, M. (2001). Neuropathology of progressive cognitive decline in chronically hypertensive rhesus monkeys. *Acta Neuropathologica*, 101, 145-153.
- Kertesz, A., Polk, M., & Carr, T. (1990). Cognition and white matter changes on magnetic resonance imaging in dementia. *Archives of Neurology*, 47, 387-391.
- Kimura, M., Tanaka, A., & Yoshinaga, S. (1992). Significance of periventricular haemodynamics in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, 30, 701-705.
- Kitagaki, H., Mori, E., Hirono, N., Ikejiri, Y., Ishii, K., Imamura, T., et al.(1997). Alteration of white matter MR signal intensity in frontotemporal dementia. *American Journal of Neuroradiology*, 18, 367-378.
- Kúller, L. H., Shemanski, I., Manolio, T., Haan, M., Fried, I., Bryan, N., et al. (1998). Relationship between ApoE, MRI findings and cognitive function in the Cardiovascular Health Study. *Stroke*, 29, 388-398.
- Léaper, S. A., Murray, A. D., Lemmon, H. a., Staff, R. t., Deary, I. J., Cráwford, J. R., & Whálley, L. J. (2001). Neuropsychological correlates of brain white matter lesions: The 1921 Aberdeen Birth Cohort. *Radiology*, 221, 51-55.

- Lesser, I. M., Boone, K. B., Méhringer, C. M., Wohl, M. A., Miller, B. L., & Berman, N. G. (1996). Cognition and white matter hyperintensities in older adult depressed patients. *American Journal of Psychiatry*, *153*, 1280-1287.
- Leys, D., Soetaert, G., Petit, H., Faquette, A., Pruvo, J. p., & Stéinling, M.(1990). Periventricular and white matter magnetic-resonance-imaging hyperintensities do not differ between Alzheimer's disease and normal aging. *Archives of Neurology*, *47*, 524-527.
- Liao, D., Coóper, L., Cai, J., Toole, J., Bryan, N., Burke, G., et al. (1997). The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender, and cardiovascular disease risk factors The ARIC study. *Neuroepidemiology*, *16*, 149-162.
- Longstreth, W. T. Jr., Manolio, T. A., Árnold, A., Burke, G. L., Bryan, N., & Jungreis, C. A., et al. (1996). Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: The Cardiovascular Health study. *Stroke*, *27*, 1274-1282.
- Mittenberg, W., Séidenberg, M., O'Leary, D. S., & DiGiulio, D. V. (1989). Changes in cerebral function associated with normal aging. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology*, *11*, 918-932.
- Muñoz, D. G., Hastak, S. M., Hárper, B., Lee, D., & Hachinski, V. D. (1993). Pathologic correlates of increased signals of the centrum semiovale on magnetic resonance imaging. *Archives of Neurology*, *50*, 492-497.
- Pantoni, L. & García, J. H. (1997). Patogénesis of leukoaraiosis, a review. *Stroke*, *28*, 652-659.
- Riggs, J.E. (1998). The Neurology of Aging. *Neurologic Clinics*, *16*.
- Roman, G. (2003, Marzo). Conceptual Framework and Clinical Impact of Vascular Dementia and Vascular cognitive Impairment. Conferencia presentada en la *55th Reunion Anual de la Academia Americana de Neurología*, Honolulu, Hawai.
- Schmidt, R., Fazekas, F., Koch, M., Fapeller, P., Augustin, M., Offenbácher, H., et al. (1995). Magnetic resonance imaging, cerebral abnormalities and neuropsychological test performance in elderly hypertensive subjects: a case-control study. *Archives of Neurology*, *52*, 905-910.
- Snowdon, D. A., Gréiner, L. H., Mortimer, J. A., Riley, K. P., Gréiner, P. A., & Markesbery, W. R. (1997). Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The NUN study. *Journal of the American Medical Association*, *277*, 813-817.
- Solano, E., Pineda, D., Muñoz, M., Lopera, F. (2002). Control ejecutivo en pacientes con lesiones de origen isquémico de la sustancia blanca cerebral. *Tesis de Maestría., Departamento de Neuropsicología, Universidad de San Buenaventura, Medellín, Colombia.*
- Starkstein, S. E., Sabe, L., Vázquez, S., Di lorenzo, G., Martínez, A., Petracca, G., et al. (1997). Neuropsychological, psychiatric, and cerebral perfusion correlates of leukoaraiosis in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *63*, 66-73.
- Steingart, A., Hachinski, V. C., Lau, C., Fox, A. J., Díaz, F., Cape, R., et al. (1987). Cognitive and neurologic findings in subjects with diffuse white matter lucencies on computed tomographic scan (leuko-araiosis). *Archives of Neurology*, *44*, 32-35.
- Tarvonen-Schroéder, S., Roytta, M., Raiha, I., Kurki, T., Rajala, T., & Sourander, L. (1996). Clinical features of leukoaraiosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *60*, 431-436.
- Wolf, H., Ecke, G. M., Bettin, S., Diétrich, J., & Gertz, H. J. (2000). Do white matter changes contribute to the subsequent development of dementia in patients with mild cognitive impairment?. A longitudinal study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *15*, 803-812.