

PRESENTE Y FUTURO

PANEL DE EXPERTOS CIENTÍFICOS DE JACC

Deterioro cognitivo vascular y demencia

Panel de expertos científicos de JACC



Costantino Iadecola, MD,^a Marco Duering, MD,^b Vladimir Hachinski, MD,^c Anne Joutel, MD, PhD,^d
Sarah T. Pendlebury, PhD,^e Julie A. Schneider, MD,^f Martin Dichgans, MD^{b,g,h}

RESUMEN

El deterioro cognitivo asociado al envejecimiento ha pasado a ser uno de los principales retos de salud pública de nuestro tiempo. Aunque la enfermedad de Alzheimer es la principal causa de la demencia diagnosticada clínicamente en los países occidentales, el deterioro cognitivo de etiología vascular es la segunda causa más frecuente y es posible que sea la predominante en el Oriente Asiático. Además, las alteraciones de los vasos sanguíneos cerebrales grandes y pequeños, incluidos los que afectan a la microcirculación de la sustancia blanca subcortical, son factores clave que contribuyen a producir la expresión clínica de la disfunción cognitiva causada por otras patologías, incluida la enfermedad de Alzheimer. Este panel de expertos científicos presenta una evaluación crítica de la epidemiología, patogenia, neuropatología y neuroimagen del deterioro cognitivo vascular y de la demencia, así como de los abordajes diagnósticos y terapéuticos actuales. Se examinan también las cuestiones no resueltas para facilitar nuevos caminos a la investigación básica y clínica que puedan conducir a la atenuación de uno de los trastornos más devastadores. (J Am Coll Cardiol 2019;73:3326-44) © 2019 American College of Cardiology Foundation.

La demencia se caracteriza por un deterioro progresivo e imparable de la capacidad mental que compromete inevitablemente la vida independiente. El avance de la edad es el principal factor de riesgo, y dado el envejecimiento de la población mundial y la falta de tratamientos eficaces, se prevé que el número de individuos afectados, que se estimaba en 50 millones en todo el mundo en 2018, aumente al triple al llegar al 2050, con un

coste próximo a los 4 billones de dólares (1). La “epidemia de demencia” que se prevé ha espoleado a los líderes mundiales para elaborar planes nacionales destinados a abordar sus repercusiones socioeconómicas devastadoras (2) y para aumentar la financiación de la investigación dirigida a acelerar el desarrollo terapéutico (3).

Desde hace mucho tiempo se ha involucrado a las alteraciones de los vasos sanguíneos cerebrales en el

Del ^aFeil Family Brain and Mind Research Institute, Weill Cornell Medicine, Nueva York, Nueva York; ^bInstitute for Stroke and Dementia Research (ISD), University Hospital, Ludwig-Maximilians-Universität LMU, Munich, Alemania; ^cDepartment of Clinical Neurological Sciences, Western University, London, Ontario, Canadá; ^dInstitute of Psychiatry and Neurosciences of Paris, INSERM U1266, Université Paris Descartes, París, Francia; ^eCentre for Prevention of Stroke and Dementia, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, John Radcliffe Hospital and the University of Oxford, Oxford, Reino Unido; ^fRush Alzheimer's Disease Center, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois; ^gGerman Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE, Munich), Munich, Alemania; y el ^hMunich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), Munich, Alemania. El Dr. Iadecola cuenta con el apoyo de las subvenciones de los National Institutes of Health R01-NS34179, R37-NS089323, R01-NS100447, R01-NS095441 y R01-NS/HL3785; y ha formado parte del Consejo Asesor Estratégico de Broadview Ventures. El Dr. Duering cuenta con el apoyo de la Deutsche Forschungsgemeinschaft (UD 1626- 1-1) y la Alzheimer Forschung Initiative e.V. (16018CB). La Dra. Joutel cuenta con el apoyo de la Unión Europea (Programa de Investigación e Innovación Horizonte 2020 SVDs@target en el marco del contrato de subvención número 666881) y de la Agencia Nacional de Investigación de Francia (ANR- 16-RHUS-0004). La Dra. Pendlebury cuenta con el apoyo del NIHR Oxford Biomedical Research Centre. La Dra. Schneider cuenta con el apoyo de las subvenciones de los National Institutes of Health R01AG10161, R01AG042210, UH2NS100599, R01AG017917, RF1AG015819 y R01AG034374; y ha sido consultora de AVID Radiopharmaceuticals. El Dr. Dichgans cuenta con el apoyo de la Deutsche Forschungsgemeinschaft (EXC 2145 SyNergy, CRC1123 B3, DI 722/13-1); el programa de investigación e innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea (contratos de subvención número 666881 [SVDs@target] y número 667375 [CoSTREAM]), y del Centro de Enfermedades Neurodegenerativas de Alemania (DZNE; DEMDAS-2).

Original recibido el 21 de enero de 2019; original revisado recibido el 9 de marzo de 2019, aceptado el 23 de abril de 2019.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****AAC** = angiopatía amiloide cerebral**AVD** = actividades de la vida diaria**BHE** = barrera hematoencefálica**DCL** = deterioro cognitivo leve**DCV** = deterioro cognitivo vascular**DPI** = demencia pos-ictus**DVa** = demencia vascular**DVaIS** = demencia vascular
isquémica subcortical**EA** = enfermedad de Alzheimer**FSC** = flujo sanguíneo cerebral**HSB** = hiperintensidades de
sustancia blanca**MEC** = matriz extracelular**MoCA** = *Montreal Cognitive
Assessment***NO** = óxido nítrico

deterioro cognitivo asociado a la edad. Alois Alzheimer, conocido sobre todo por ser quien identificó el trastorno que actualmente denominamos enfermedad de Alzheimer (EA), propuso y fue un gran defensor del concepto de que la demencia de los ancianos se debía a una insuficiencia cerebrovascular (4). La idea era que el endurecimiento de las arterias causaba un deterioro de la capacidad de los vasos sanguíneos cerebrales de relajarse y ajustar el aporte de sangre a las necesidades metabólicas del cerebro, lo cual causaba una hipoperfusión, muerte neuronal y demencia. Este punto de vista fue el que predominó hasta bien entrada la década de 1970, en que las mediciones del flujo sanguíneo cerebral (FSC) pusieron de manifiesto que los vasos sanguíneos cerebrales eran capaces de aumentar dicho FSC en individuos con un deterioro cognitivo (5), lo cual

planteó dudas respecto a la hipótesis predominante de una parálisis vascular global e insuficiencia vascular. Aproximadamente al mismo tiempo se introdujo el concepto de demencia multiinfarto, que proponía que la enfermedad cerebrovascular causa demencia a través de múltiples infartos cerebrales (6), y ello resultó ser un argumento más en contra del concepto de isquemia global. El concepto de demencia multiinfarto implicaba que si los ictus son prevenibles, también debe serlo el deterioro cognitivo debido a infartos cerebrales, lo cual sugería que algunas demencias podrían ser tratadas o evitadas. Posteriormente se consideró que el término demencia vascular (DVa) era demasiado restrictivo, y no incluía el espectro completo de alteraciones cognitivas causadas por factores vasculares, y se propuso la denominación de deterioro cognitivo vascular (DCV) (7) que luego fue ampliamente adoptado (8). La forma más grave de DCV es la DVa.

Con los avances del conocimiento de la patología molecular de la EA en la década de 1990 (9), el término demencia pasó a ser sinónimo de EA, y se subestimó la repercusión cognitiva de las alteraciones anatomopatológicas vasculares en comparación con la de las alteraciones anatomopatológicas neurodegenerativas (por ejemplo, placas de amiloide y ovillos neurofibrilares). Más recientemente, una gran cantidad de observaciones epidemiológicas, clinicopatológicas y de ciencias básicas han conducido a una reevaluación del papel que desempeñan los factores vasculares en el deterioro cognitivo (10) y han identificado la disfunción y el daño vascular como componentes críticos de la fisiopatología de la demencia a una edad avanzada, incluida la EA (11). Esta revisión proporciona una evaluación actual del papel de los factores vasculares en la salud cognitiva y en sus manifestaciones clínicas, epidemiología, patogenia, correlaciones en las exploraciones de imagen y neuropatología.

PUNTOS CLAVE

- La demencia asociada a la edad está aumentando de manera alarmante a nivel mundial, y se estima que afectará a 150 millones de personas al llegar al año 2050.
- Las alteraciones cerebrovasculares son una causa importante de demencia, pero son responsables también en la EA.
- Han surgido nuevas perspectivas en la patogenia, la prevención y el diagnóstico, pero no se dispone aún de tratamientos.
- El mantenimiento de la salud vascular y la preservación de la función cerebral pueden atenuar las repercusiones de la demencia en la salud pública.

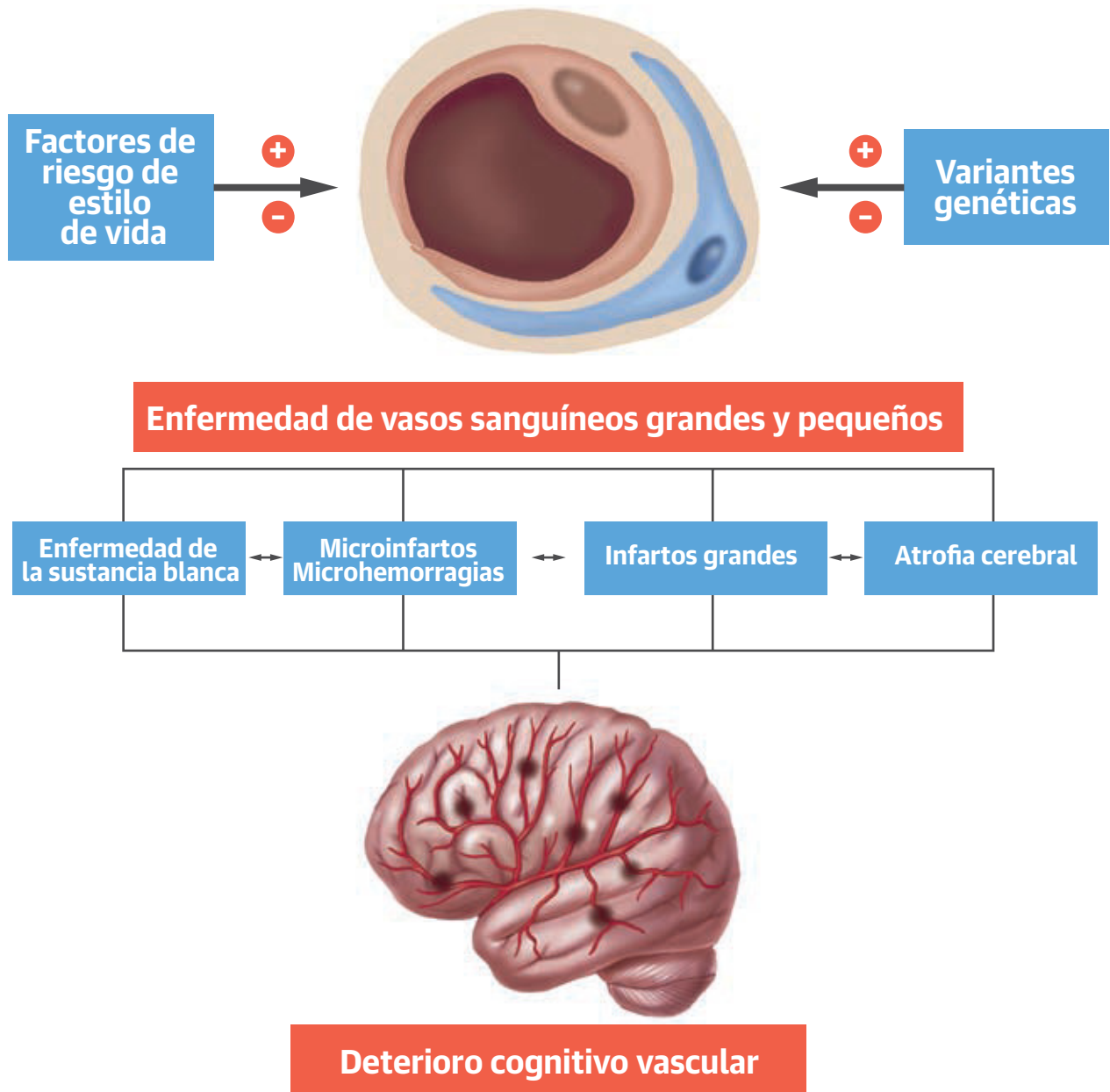
También se examina el estado actual de la prevención y el tratamiento, así como los retos y oportunidades existentes para la investigación futura y los avances clínicos (**ilustración central**).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Se entiende por demencia una reducción de la capacidad mental de una gravedad suficiente para interferir en la vida cotidiana. La guía *Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study* (VICCCS), recientemente publicada define el DCV mayor (DVa) como la presencia de déficits clínicamente importantes en al menos 1 dominio cognitivo, que sean de gravedad suficiente como para causar una alteración grave de actividades (instrumentales) de la vida diaria (12). El segundo requisito para establecer la presencia de un DCV leve o un DCV mayor (DVa) es la existencia de signos de enfermedad cerebrovascular en pruebas de imagen (**tabla 1**). Esta nueva definición se basó en las declaraciones de consenso de la *American Heart Association* y la *American Stroke Association* (8) y del *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* y la *Canadian Stroke Network* (13) y es coherente con la terminología actualizada del DSM-V, que diferencia entre trastornos neurocognitivos mayores y menores.

CLASIFICACIÓN. Según el VICCCS, la DVa puede clasificarse en 4 subtipos principales: 1) demencia post-ictus (DPI), que se define como una demencia que se manifiesta en un plazo de 6 meses después de un ictus; 2) demencia vascular isquémica subcortical (DVaIS); 3) demencia multiinfarto (cortical); y 4) demencia mixta (**figura 1**) (12). Por convención, en los pacientes con signos de diversas patologías (por ejemplo, vascular y EA) se asigna

ILUSTRACIÓN CENTRAL Deterioro cognitivo vascular y demencia



Iadecola, C. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(25):3326-44.

Los factores de riesgo y el estilo de vida, así como las variantes genéticas, pueden fomentar (+) o prevenir (-) el daño de los vasos sanguíneos cerebrales grandes y pequeños, lo cual conduce, a su vez, a las alteraciones neuropatológicas que dan lugar al deterioro cognitivo vascular.

también una especificación de la presunta causa predominante de la demencia (por ejemplo, DVa-EA o EA-DVa) (figura 1). Para un diagnóstico de DVa o DCV leve, la nueva guía VICCCS requiere generalmente una resonancia magnética (RM) y la presencia de signos de lesiones vasculares que correspondan a uno de los subtipos diagnósticos principales (tabla 1).

DOMINIOS COGNITIVOS AFECTADOS Y EVALUACIÓN CLÍNICA. El perfil y la evolución temporal de los déficits cognitivos en el DCV menor y la DVa son variables. El deterioro cognitivo puede aparecer de forma gradual, escalonada o una combinación de ambas cosas. Los criterios diagnósticos actuales han dejado de exigir la presencia de un deterioro de la memoria, que es más característico

TABLA 1 Guía VICCCS para la DVa
<ul style="list-style-type: none"> El examen clínico, neuropsicológico y de imagen debe seguir lo indicado en la guía del <i>National Institute of Neurological Disorders</i> y de la <i>Canadian Ictus Network</i>. Los dominios básicos para la evaluación cognitiva deben incluir los de función ejecutiva, atención, memoria, lenguaje y función visoespacial. Definición del DCV mayor (DVa): déficits clínicamente significativos de gravedad suficiente en al menos 1 dominio cognitivo (los déficits deben estar presentes en múltiples dominios) y alteración grave de las AIVD/AVD (independientemente de las secuelas motoras/sensitivas del evento vascular). Los pacientes a los que se ha asignado un diagnóstico de DCV mayor (DVa) se subclasifican en función de la patología subyacente según corresponda (figura 1). Se utilizan los términos "probable" y "posible" para definir la evidencia disponible. La RM es el "patrón de referencia" necesario para el diagnóstico clínico del DCV. El DCV leve probable o el DCV mayor (DVa) probable es la categoría diagnóstica apropiada si la única exploración de imagen de que se dispone es la tomografía computarizada. La demencia post-ictus se define como un deterioro cognitivo inmediato y/o tardío que se inicia en un plazo de 6 meses tras un ictus y que no revierte. Exclusiones del diagnóstico: abuso/dependencia de drogas/alcohol en los últimos 3 meses cuando se ha diagnosticado un deterioro o delirium.
<p>Se muestran aquí los elementos clave de la guía. Puede consultarse una explicación más detallada en el texto y en Skrobot et al. (12).</p> <p>AVD = actividades de la vida diaria; AIVD = actividades instrumentales de la vida diaria; DCV = deterioro cognitivo vascular; DVa = demencia vascular; RM = resonancia magnética; VICCCS = <i>Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study</i>.</p>

de la EA (12, 13). Una observación frecuente en los pacientes con lesiones cerebrales vasculares son los deterioros en las funciones ejecutivas y en la velocidad de procesamiento. Las funciones ejecutivas incluyen diversos procesos para la iniciación, planificación, toma de decisiones, generación de hipótesis, flexibilidad cognitiva y capacidad de juicio. Otra observación frecuente en los pacientes con DCV son los déficits en el recuerdo tardío de listas de palabras o de contenido visual (14).

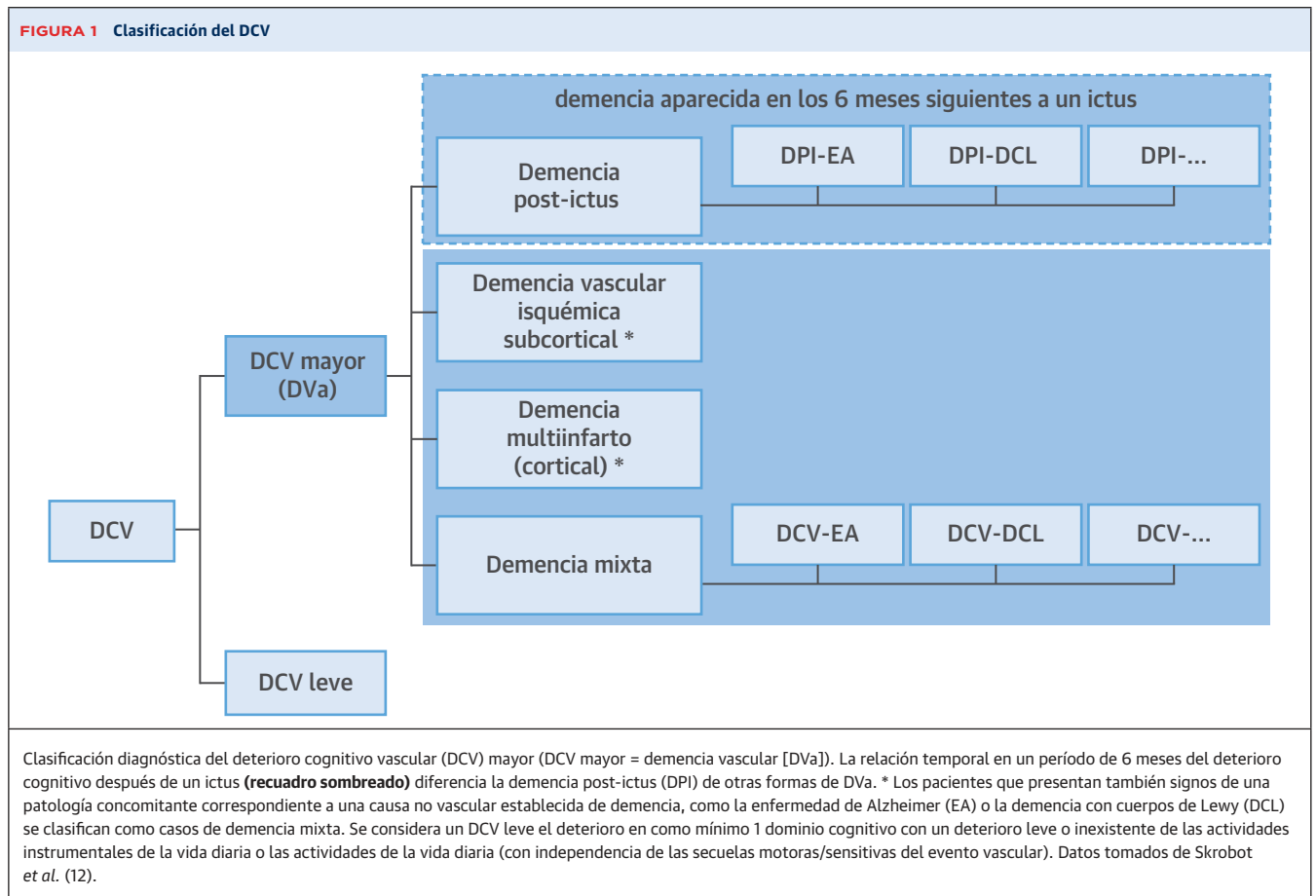
En la práctica clínica, la evaluación cognitiva debe incluir los 5 dominios básicos siguientes: función ejecutiva, atención, memoria, lenguaje y función visoespacial (12). La información relativa a otros dominios, como el aprendizaje, la función cognitiva social y la neuropsiquiatría, puede ser útil para delimitar el síndrome cognitivo, pero no es necesaria para el diagnóstico de una DVa. Los 5 dominios básicos se abordan en los protocolos de "60 minutos" y de "30 minutos" propuestos por las normas de armonización del DCV de los *National Institute of Neurological Disorders* y la *Stroke-Canadian Stroke Network* (13). Estos protocolos son ampliamente utilizados y tienen el respaldo de la guía VICCCS (12).

En ciertos contextos, las pruebas cognitivas detalladas no son viables ni relevantes, por ejemplo, en los pacientes con una depresión grave, demencia grave o ictus agudo. En tales circunstancias, una prueba cognitiva breve mediante un instrumento de detección validado proporcio-

na una primera valoración general y sirve de referencia para futuros exámenes. Las pruebas detalladas pueden retrasarse entonces, en general durante 3 a 6 meses, si ello es apropiado clínicamente. Un instrumento apropiado para las pruebas de detección cognitivas en pacientes con enfermedad vascular es la *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), una prueba de 1 página con 30 puntos que puede aplicarse en alrededor de 10 minutos. La MoCA incluye ítems sobre todos los dominios básicos antes mencionados; está disponible en múltiples idiomas; y ha sido validada en múltiples contextos, incluido el del ictus (15). Una puntuación MoCA baja en la fase aguda después de un ictus predice varios resultados adversos a largo plazo, incluido el deterioro cognitivo, y ello respalda el uso ordinario de la MoCA en los pacientes con ictus (16). Sin embargo, existen obstáculos para las pruebas cognitivas en el período inmediato post-ictus, incluso con el empleo de instrumentos de detección (17). Hasta un 20% de los pacientes con ictus hospitalizados presentan un estado confusional (*delirium*), que se caracteriza por una reducción de la atención y una alteración del nivel de conciencia o un pensamiento desorganizado, que aparecen a lo largo de un corto período de tiempo y fluctúan a lo largo del día (18). Los instrumentos de evaluación del *delirium* son la escala de valoración del delirium y el método de evaluación de la confusión (18). Otro problema diagnóstico existente en el DCV es la afasia, ya que interfiere en la realización de las pruebas cognitivas. Sin embargo, si hay una evidencia documentada de una función cognitiva normal antes del evento vascular que ha causado la afasia, puede establecerse un diagnóstico de "DCV probable". Los instrumentos para la evaluación del estado cognitivo premórbido son el *Informant Questionnaire for Cognitive Decline in the Elderly* (19) y el *ADB Screening Interview* (20), a los que debe responder la persona informadora.

En las exploraciones de neuroimagen de la DVa se evaluarían las siguientes medidas básicas (12, 13): 1) la atrofia cerebral que incluye estimaciones de la atrofia general, el tamaño de los ventrículos y la atrofia del lóbulo temporal medial; 2) las hiperintensidades de sustancia blanca (HSB) mediante el empleo de escalas semicuantitativas; 3) el infarto (número, tamaño estratificado en infartos grandes [> 1 cm] y pequeños [3 a 10 mm] y localización); y 4) la hemorragia (número, tamaño estratificado en hemorragias grandes [> 1 cm] y pequeñas [< 1 cm] y localización) (véase también el apartado de Exploraciones de imagen). Pueden añadirse otras medidas adicionales, como las lecturas volumétricas de las HSB y los infartos, pero no son necesarias para el diagnóstico clínico.

DVa HEREDITARIA. El descubrimiento de familias con una demencia hereditaria asociada a una enfermedad de



vasos pequeños (EVP) cerebrales ha hecho avanzar el conocimiento existente sobre DVa y en especial sobre la DVaIS. Es de destacar que los estudios realizados en pacientes con una arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL, por sus siglas en inglés), una EVP hereditaria causada por mutaciones en el gen *NOTCH3*, han delimitado el perfil cognitivo de la DVaIS pura (21), los mecanismos cognitivos de la apatía (una manifestación clínicamente importante de la DVaIS) (22), las correlaciones de neuroimagen del DCV (revisado por Dichgans y Leys [23] en el texto siguiente), el papel de los modificadores de la enfermedad y los factores de resistencia a ella (24) y la respuesta terapéutica a las intervenciones farmacológicas (25).

EPIDEMIOLOGÍA

La demencia muestra una notable asociación con la edad, y en los individuos más jóvenes está relacionada con frecuencia con trastornos genéticos. La incidencia y la prevalencia de la demencia aumentan exponencialmente a partir de la edad ~75 años en los países desarrollados (1). Sin embargo, las cifras de prevalencia e incidencia de

la demencia por cualquier causa, específicas de cada edad, han disminuido en las últimas décadas, debido en parte a las mejoras en la educación, las condiciones de vida y la asistencia sanitaria (26). La prevalencia del deterioro cognitivo leve (DCL) sin demencia está también notablemente ligada a la edad, y el trastorno es más frecuente que la demencia en los ancianos de menor edad, mientras que la demencia es proporcionalmente superior en los de edad más avanzada (27).

Generalmente se considera que la DVa es la segunda causa más frecuente de demencia en una fase avanzada de la vida en las poblaciones caucásicas, si bien puede constituir la causa más común en el Oriente Asiático y hay pocos datos relativos a otros grupos étnicos (28, 29). Sin embargo, son pocos los datos epidemiológicos recientes sobre los subtipos de demencia, debido en parte a las dificultades de clasificación: es frecuente que haya alteraciones anatomopatológicas mixtas neurodegenerativas y cerebrovasculares y, de hecho, esto se da en la mayoría de los individuos ancianos de mayor edad (> 75 años) que fallecen por demencia (30) (véase también el apartado de Neuropatología). Dada la falta de estimaciones contemporáneas de base poblacional, hay pocos datos sobre los cambios que se producen en la pre-

valencia de la DVa a lo largo del tiempo. Sin embargo, se ha sugerido que la reducción de la prevalencia e incidencia de la demencia observada en los varones en mayor medida que en las mujeres en el Reino Unido, junto con la disminución de las tasas de eventos vasculares, está relacionada con una reducción que ha afectado específicamente a la contribución vascular a la demencia. La prevalencia del DCV es incierta, pero constituye un factor de riesgo para la progresión de la demencia y también para la mortalidad (31).

DEMENCIA DESPUÉS DEL ICTUS. En términos generales, alrededor de 1 de cada 10 pacientes presenta demencia antes del ictus, y 1 de cada 10 desarrolla una demencia de nueva aparición en el primer año siguiente al primer ictus sufrido, con un riesgo inferior a partir de entonces (32). Sin embargo, las tasas presentan diferencias considerables en función de las características clínicas y hay asociaciones escalonadas notables con la gravedad del ictus: la prevalencia de la demencia previa al evento es ~20% en el ictus grave (NIHSS > 10) frente a un valor de tan solo ~5% en el AIT; y se produce una aparición de demencia en el periodo de 1 año tras el evento en más de una tercera parte de los ictus graves (NIHSS > 10) en comparación con tan solo un 8% de los ictus de carácter menor (NIHSS < 3) y un 5% de los AIT (33). En comparación con la tasa existente en la población de base, la demencia se adelanta en ~ 25 años para el ictus grave, en comparación con ~ 4 años para el ictus de carácter menor y ~ 2 años para el AIT (33).

El riesgo de DCL aumenta también después del ictus (34) y el AIT (35), con una aceleración de la tasa de deterioro cognitivo en comparación con las tasas previas al ictus y un mayor deterioro agudo de la capacidad cognitiva global en los individuos afroamericanos, en los varones y después de un ictus cardioembólico o de una arteria grande (36, 37). Puede producirse un deterioro cognitivo transitorio (~ 30% de los AIT/ictus menores) (38) o un delirium manifiesto (~ 25% de los ictus hospitalizados) (18) y muchos pacientes presentan una mejoría después del evento. Las trayectorias cognitivas de los diversos pacientes son heterogéneas y difíciles de predecir, pero una mejoría inicial puede ir seguida de un deterioro cognitivo a más largo plazo, sobre todo en los pacientes de mayor edad con un estado cognitivo inicial inferior, lo cual sugiere que estos cambios transitorios pueden ser un marcador de la fragilidad cognitiva y la falta de reserva cognitiva (38).

FACTORES DE RIESGO. Los factores de riesgo para la demencia se solapan con los del ictus, lo cual respalda el concepto de una susceptibilidad común, tal como ha sugerido también la relación epidemiológica existente entre estos 2 trastornos (33) (figura 2). El factor de riesgo claramente predominante para la demencia por cual-

quier causa es el avance de la edad (26, 28, 29, 33). Otros factores de riesgo no modificables son el sexo femenino, aunque la relación con la DVa es menos clara y hay datos recientes que sugieren una ausencia de asociación como mínimo en la situación post-ictus (33). Los factores genéticos pueden desempeñar también un papel, pero aparte de ciertos trastornos minoritarios como el CADASIL, se conocen pocos genes de riesgo específicos (39). La apolipoproteína E4 es un factor de riesgo potente para la EA, sobre todo en las mujeres, pero la relación con la DVa y la DPI es menos clara y requiere un mayor estudio (39).

Los factores de riesgo modificables pueden dividirse en factores protectores y factores que aumentan el riesgo de demencia (40). Entre los factores protectores se encuentran los marcadores de un aumento de la reserva cognitiva (resistencia frente al cambio asociado a la edad y a la enfermedad) que incluyen el nivel superior de educación/CI, la ocupación, las redes sociales y la actividad cognitiva y física (41). Se ha sugerido que la dieta mediterránea reduce el riesgo de deterioro cognitivo, pero no hay datos específicos sobre la DVa (8).

Hay una evidencia clara que relaciona la hipertensión a una edad media de la vida y la diabetes con la demencia vascular y la demencia de Alzheimer, aunque es posible que muchos de los estudios hayan incluido casos de patología mixta (8, 40). De hecho, la diabetes parece aumentar principalmente la carga de patología cerebrovascular, pero no la frecuencia de la patología de Alzheimer (42). La relación entre la hipertensión a una edad avanzada y la demencia no está clara, y parece no tener relación con la DPI como mínimo hasta los 5 años de seguimiento, a diferencia de lo que ocurre en la diabetes (33). Hay algunas evidencias que indican la existencia de una relación entre el colesterol y la obesidad a una edad media de la vida y la demencia a una edad posterior (8, 40). El tabaquismo se asocia a un aumento del riesgo de deterioro cognitivo, si bien las relaciones entre el consumo de tabaco y específicamente la DVa no están claras (8, 40). La depresión a una edad avanzada constituye un factor de riesgo sobre todo para la DVa y es posible que tenga una alteración anatomopatológica vascular subyacente (43).

La enfermedad cerebrovascular, tanto sintomática como asintomática, es un factor de riesgo potente para la DVa. El riesgo de demencia post-ictus depende de la edad y la carga/ubicación (gravedad, ictus previo/recidiva, disfasia) de la lesión del ictus, junto con los marcadores premórbidos de la vulnerabilidad/reserva cerebral (nivel de estudios, dependencia premórbida, gravedad de la leucoaraiosis), la puntuación cognitiva inicial y la diabetes (32, 33, 44). El riesgo de demencia después de un AIT es, pues, bajo si no hay otros marcadores de vulnerabilidad/reserva reducida (33). El ictus hemorrágico puede comportar un riesgo de demencia ligeramente superior al del ictus isquémico para ictus de una gravedad similar

FIGURA 2 Factores de riesgo para la demencia

		Demencia vascular	Demencia post-ictus	Demencia no especificada	Demencia de Alzheimer
		<ul style="list-style-type: none"> ■ Ausencia de asociación ■ Evidencia insuficiente ■ Evidencia contradictoria ■ Evidencia establecida 			
Factores de riesgo no modificables	edad	■	■	■	■
	sexo	■	■	■	■
	factores genéticos (ApoE)	■	■	■	■
Factores de estilo de vida	nivel de estudios	■	■	■	■
	tabaquismo	■	■	■	■
	dieta	■	■	■	■
	homocisteína	■	■	■	■
	actividad física	■	■	■	■
	obesidad, IMC	■	■	■	■
	actividad cognitiva	■	■	■	■
Factores de riesgo fisiológicos	hipertensión a edad media de la vida	■	■	■	■
	hipertensión a edad avanzada	■	■	■	■
	hiperglucemia, diabetes	■	■	■	■
	lípidos, dislipidemia	■	■	■	■
	inflamación	■	■	■	■
	fragilidad	■	■	■	■
	ictus	■	■	■	■
Enfermedad vascular clínica concomitante	enfermedad coronaria	■	■	■	■
	fibrilación auricular	■	■	■	■
	enfermedad arterial periférica	■	■	■	■
	enfermedad renal crónica	■	■	■	■
	bajo gasto cardiaco	■	■	■	■
	depresión	■	■	■	■

Factores de riesgo para la demencia vascular, la demencia pos-ictus, la demencia de etiología no especificada (demencia no especificada) y la demencia de Alzheimer. Datos tomados de Dichgans y Leys (23) y de Pendlebury *et al.* (134). Obsérvese que la evidencia genética y epidemiológica reciente indica que la EA constituye un factor de riesgo para el ictus (135).

(33), y los riesgos son superiores en los casos de hemorragia superficial/lobular en comparación con los de hemorragia profunda, debido a las asociaciones con la angiopatía amiloide cerebral (AAC) (44). Entre los demás presuntos factores de riesgo para la DVa que posiblemente sean modificables se encuentra la inflamación sistémica (45).

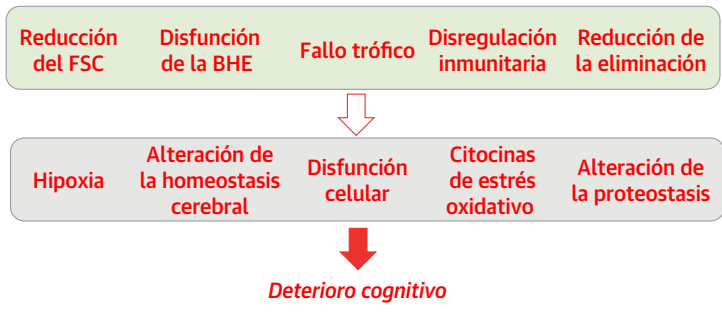
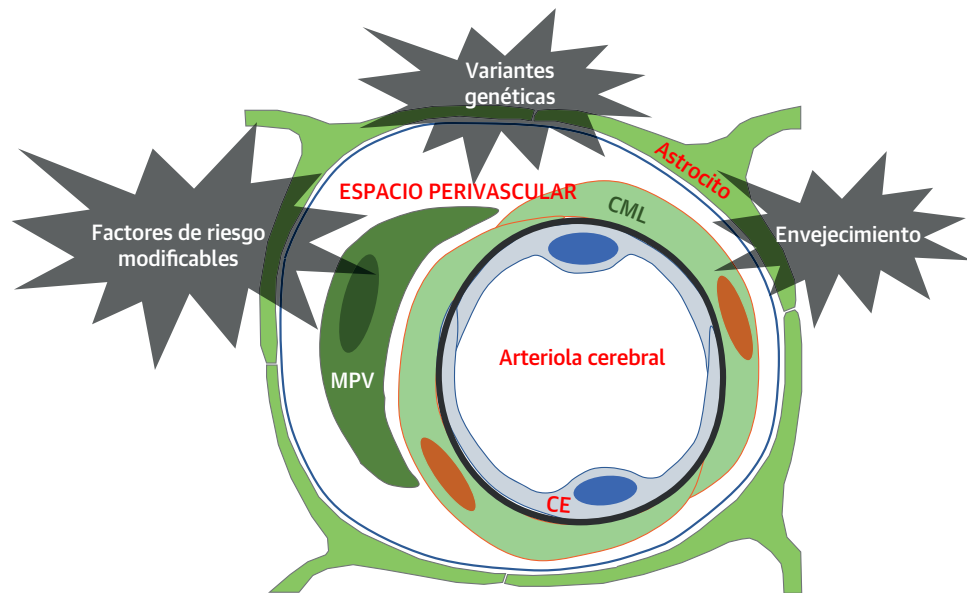
PATOGENIA

Las células cerebrovasculares están estrechamente relacionadas con las células cerebrales y su interacción desempeña un papel crucial en el desarrollo, mantenimiento y función del cerebro, tanto en la salud como en la enfermedad. El concepto de unidad neurovascular resalta la relación especial existente entre las células cerebrales y

los vasos sanguíneos, sus interacciones funcionales y la reacción coordinada ante la lesión (figura 3) (11). Examinaremos aquí, brevemente, los aspectos clave de la estructura neurovascular, su función y la patología de interés para el DCV.

ANATOMÍA DE LA RED CEREBROVASCULAR. El cerebro es irrigado por una red vascular que va “de fuera a dentro”. Procedentes de las arterias cerebrales grandes que transcurren por la superficie cerebral, las arterias de la piamadre forman una red muy anastomótica y se adentran en el parénquima cerebral (arterias penetrantes). En la base del encéfalo, los vasos penetrantes proceden directamente del polígono de Willis y sus ramas proximales, y ascienden para irrigar los ganglios basales. A diferencia de los vasos de la piamadre y los capilares, las arterias penetrantes tienen pocas ramas colaterales, por

FIGURA 3 Patogenia de la disfunción neurovascular en el deterioro cognitivo vascular



Los factores de riesgo modificables (hipertensión, factores de estilo de vida, etcétera), los factores genéticos (ApoE, etcétera) y el envejecimiento deterioran funciones clave de la unidad neurovascular y conducen a alteraciones de la función cerebral que subyacen en el deterioro cognitivo. Obsérvese que la unidad neurovascular interviene no solo en la regulación del flujo, sino también en otras funciones vitales que son esenciales para el mantenimiento de la salud cerebral. BHE = barrera hematoencefálica; CE = célula endotelial; CML = célula de músculo liso; FSC = flujo sanguíneo cerebral; MPV = macrófago perivascular.

lo que la oclusión de un solo vaso basta para causar lesiones isquémicas pequeñas (infartos lacunares) (46). Además, la sustancia blanca (SB) subcortical profunda, irrigada por arterias penetrantes largas en las que se predice la existencia de una presión de perfusión baja, se considera especialmente vulnerable a la insuficiencia hemodinámica (11).

Las arterias penetrantes están rodeadas de espacios perivascuales (espacios de Virchow-Robin) que pueden constituir una vía de drenaje conectada a los linfáticos meníngeos que salen del cráneo (47). Los espacios perivascuales albergan varios tipos de células, como los macrófagos perivascuales, los fibroblastos y otras células (48, 49). A medida que las arteriolas se convierten en capilares, las membranas basales vasculares y gliales se fusionan y desaparece el espacio perivascular.

En los capilares, una tercera parte de la superficie endotelial está cubierta por pericitos, y ambos tipos de células están envueltas por una cobertura astrocitaria que cubre alrededor de dos tercios del perímetro capilar (50). Los capilares son una localización principal de la barrera hematoencefálica (BHE), que se caracteriza por: 1) uniones estrechas que sellan las células endoteliales adyacentes; 2) una tasa baja de transporte de las vesículas endoteliales (transcitosis); y 3) un inmenso repertorio de transportadores moleculares bidireccionales que regula el intercambio molecular entre la sangre y el cerebro (51).

FSC Y SU REGULACIÓN. El FSC está bajo un control exquisito para que satisfaga las demandas en continuo cambio de las células cerebrales y para que haga frente a las fluctuaciones de la presión arterial durante el día. Las células endoteliales son un regulador importante del tono vasomotor, principalmente a través de la liberación de moléculas vasoactivas, como el óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador (52).

Se denomina autorregulación del FSC a la capacidad de las arterias y arteriolas de dilatarse o contraerse cuando disminuye o aumenta, respectivamente, la presión intravascular, con objeto de mantener un FSC relativamente constante dentro de todo un rango de valores de presión arterial sistémica (normalmente de 60 a 150 mm Hg) (53). La propiedad de las células de músculo liso de contraerse en respuesta a un aumento de la presión transmural (tono miógeno) desempeña un papel importante en este mecanismo (53).

La hiperemia funcional sirve para equiparar el aporte de FSC a las necesidades de energía del cerebro y para eliminar los desechos metabólicos, con lo que se mantiene la homeostasis metabólica del cerebro. Dado que el cerebro carece de reservas de energía, los aumentos de la demanda de energía inducidos por la actividad neuronal se satisfacen aumentando el aporte de oxígeno y glucosa

a través del flujo sanguíneo (11). La base celular y molecular de la hiperemia funcional no se ha esclarecido por completo, pero comportan la intervención de mecanismos de señalización complejos entre las neuronas, la glía y las células vasculares a todos los niveles del árbol cerebrovascular (11).

MECANISMOS PATOGENÉTICOS QUE SUBYACEN EN EL DCV.

Desde hace mucho tiempo se ha involucrado a la hipoperfusión crónica en la patogenia del DCV. Esta hipótesis está respaldada por el hecho de que se haya demostrado que las reducciones crónicas del FSC producen una lesión de la SB, infartos lacunares, hemorragias, atrofia cerebral y un deterioro de la memoria en los roedores. Algunos de estos procesos son acentuados por la ApoE4 (54, 55). En el ser humano, se ha documentado una hipoperfusión cerebral en varios estudios transversales, tanto en la EVP esporádica como en la genética, con un menor flujo sanguíneo global, en la sustancia gris y en la SB. Sin embargo, continúa sin estar claro si la reducción del FSC es un factor causal o un reflejo de la reducción de las demandas metabólicas y si intervienen también en ello otros aspectos de la función neurovascular (figura 3). De hecho, los estudios longitudinales produjeron resultados contradictorios respecto a si el FSC bajo en la situación inicial en la SB de aspecto normal precede a la aparición de nuevas hiperintensidades de la SB (56). Además, la asociación entre la reducción del FSC y las HSB es más débil cuando se tiene en cuenta la edad o el diagnóstico de demencia (56).

Los estudios experimentales han puesto ampliamente de manifiesto que la hipertensión y el envejecimiento, 2 factores de riesgo importantes para la DVa y la EVP, tienen una profunda repercusión en la estructura de la pared vascular y en la regulación del FSC (57, 58). En estudios recientes realizados en el ser humano con el empleo de BOLD o RM con marcaje de *spin* arterial se ha obtenido una evidencia concluyente que indica que la reactividad cerebrovascular está alterada en los pacientes con una EVP (59, 60). Además, un reciente estudio posmórtem realizado en pacientes con DVa puso de manifiesto que la dilatación arteriolar dependiente del endotelio se reducía de forma significativa en las arteriolas penetrantes en la SB (61). Sin embargo, no se ha establecido todavía una relación causal entre la disfunción hemodinámica microvascular y el daño tisular.

Cada vez es mayor la evidencia que respalda la existencia de una relación entre la mayor pulsatilidad en las arterias intracraneales grandes y la EVP (62). El envejecimiento y la hipertensión se asocian a una pérdida de la elasticidad de las paredes arteriales y a una rigidez vascular (63), pero no se ha establecido todavía la forma en la que estos factores pueden contribuir a producir la disfunción y el daño cerebrales. Se han propuesto como po-

sibles mecanismos la pérdida de la autorregulación que causa una reducción del FSC, un daño microvascular por estrés hidrodinámico y un aumento del depósito de amiloide β (64).

La BHE limita la entrada de componentes del plasma que pueden ser neurotóxicos, como el fibrinógeno, y de células hemáticas en el cerebro (65, 66). Varios modelos animales de la hipertensión o el envejecimiento se asocian a un aumento de la permeabilidad de la BHE, una pérdida neuronal y una degeneración de la SB (58). La hipoperfusión crónica tiene el potencial de fomentar las fugas en la BHE (55), y la permeabilidad de la BHE puede aumentar en el ser humano en presencia de una EVP o una DVa (67), así como en la EA (68). Se ha propuesto que el ensanchamiento de los espacios perivasculares, que es una característica distintiva de la EVP, refleja la disfunción de la eliminación del líquido, lo cual puede conducir a una acumulación de productos de desecho nocivos que tienen la capacidad de causar un daño en el cerebro (69) (figura 3).

MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES. Los factores principales de riesgo vascular conducen a una disfunción y daño endoteliales que, a su vez, pueden dar lugar a una disfunción neurovascular, un aumento de la permeabilidad de la BHE y una trombosis microvascular. Una consecuencia clave de la disfunción endotelial es la reducción de la biodisponibilidad de NO (70). Por ejemplo, las especies moleculares de oxígeno reactivas (ROS) eliminan el NO o inhiben la síntesis de NO mediante la inactivación de cofactores críticos (10). Por el contrario, la fosforilación inhibitoria de la NO sintasa endotelial por la acción de la Rho cinasa inhibe el NO endotelial y conduce a un deterioro cognitivo (11, 71). Se ha involucrado a las ROS producidas por la NADPH oxidasa con contenido de NOX2, a través del receptor de angiotensina II de tipo 1, en la disfunción endotelial y en el deterioro cognitivo en un modelo de hipertensión crónica (72). En este modelo, la principal fuente celular de ROS se ha localizado recientemente en los macrófagos perivasculares (72). Las células endoteliales disfuncionales pueden secretar también factores tóxicos que bloquean la diferenciación oligodendroglial, causando con ello un deterioro de la mielinización, que es esencial para la integridad de la SB (56). Además, las células endoteliales pueden sufrir alteraciones proteómicas nocivas con el envejecimiento. Por ejemplo, la regulación de aumento de la esfingomielinasa ácida derivada de las células endoteliales del cerebro, una enzima metabolizadora clave de los esfingolípidos, contribuye a producir la alteración de la BHE asociada a la edad a través de la transcitosis mediada por cavéolas (73).

Además de la degeneración celular del músculo liso, la pérdida o disfunción de los pericitos ha surgido reciente-

mente como probable factor clave que contribuye a producir las lesiones cerebrales. Diversos estudios sugieren que la cobertura pericitaria disminuye con la edad en los roedores, los monos y el ser humano (74). No obstante, no disponemos aún de información fiable sobre la integridad de los pericitos en la DVa. La pérdida de pericitos se asocia a una degradación temprana de la BHE, una reducción de la hiperemia funcional, una hipoperfusión cerebral e hipoxia, que conducen en última instancia a un daño prominente en la SB, una pérdida neuronal y déficits cognitivos (75).

El matrixoma microvascular, que es el conjunto de proteínas que constituyen la matriz extracelular (MEC) así como las proteínas asociadas a la MEC, es otro factor contribuyente emergente. Los estudios genéticos han revelado que la mayor parte de formas monogénicas de las EVP son causadas por mutaciones en genes que contienen el código correspondiente a las proteínas del matrixoma (76). Además, la alteración patológica de la MEC vascular, es decir, una elevación anormal del inhibidor tisular de la metaloproteínasa-3, se ha relacionado con un defecto de tipo canalopatía que subyace en la disfunción cerebrovascular en un modelo de CADASIL en el ratón (77). Las células perivasculares, aunque aún exploradas, son candidatos atractivos como causa de los cambios en la MEC.

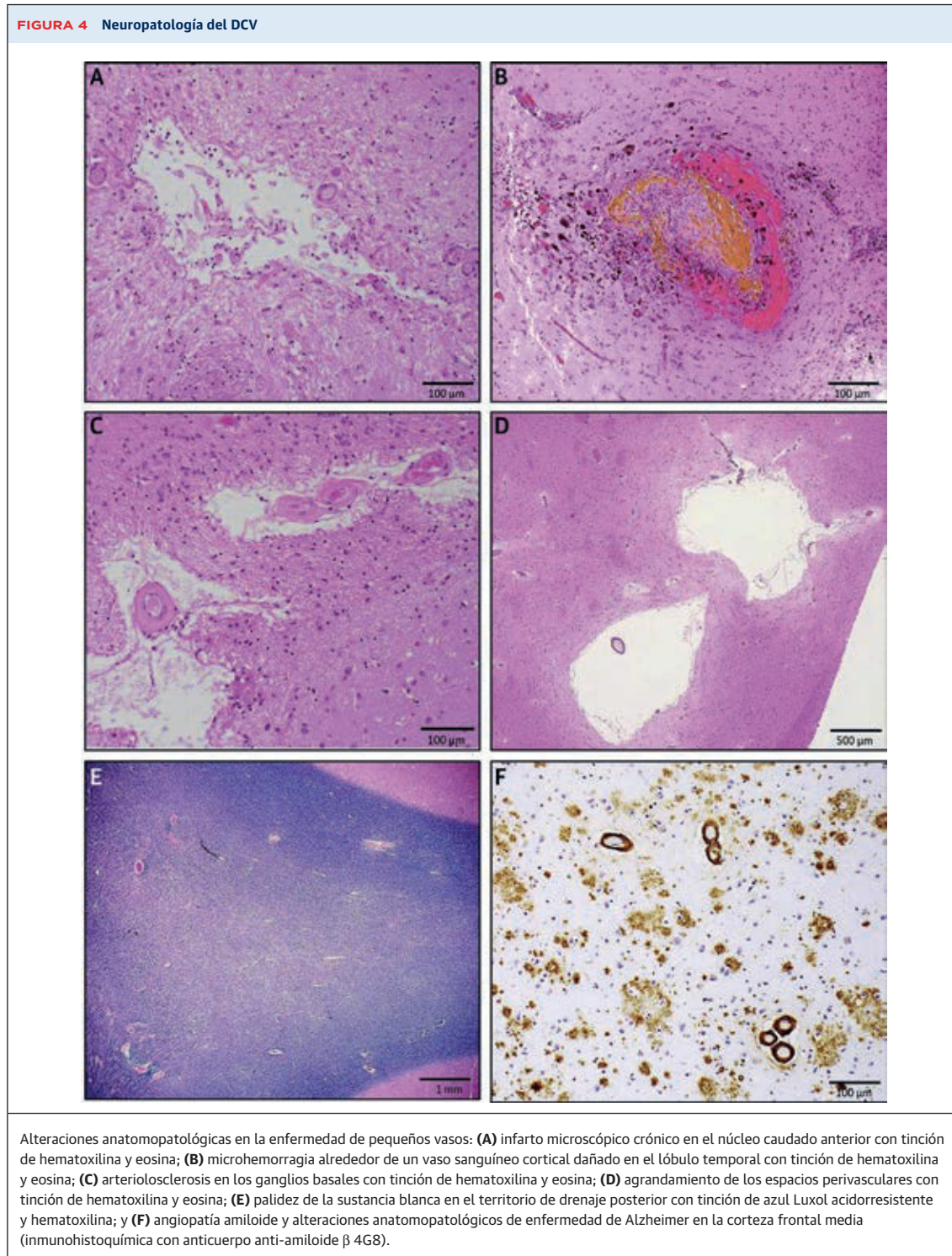
NEUROPATOLOGÍA

La neuropatología de la DVa es heterogénea y compleja. Los substratos neuropatológicos más ampliamente reconocidos son los infartos, las hemorragias y la lesión cerebral isquémica global. La lesión de la SB, incluida la desmielinización con o sin pérdida axónica es también frecuente en las personas con DVa, pero no es específica y puede darse también en el contexto de una demencia neurodegenerativa, por ejemplo en la EA. De igual modo, la atrofia cortical y la esclerosis del hipocampo pueden estar relacionadas con la lesión cerebral hipóxica tanto focal como difusa, pero tampoco son específicas de la DVa y se observan también en enfermedades neurodegenerativas. La patogenia de la lesión del tejido vascular incluye etiologías sistémicas, cardíacas y, la mayor parte de las veces, cerebrovasculares primarias. Entre estas últimas se encuentran tanto la EVP como la enfermedad de vasos grandes; ambas son muy frecuentes cuando se produce un envejecimiento cerebral y contribuyen de manera importante a causar la demencia, incluida tanto la DVa como la EA (78).

ENFERMEDAD DE VASO PEQUEÑO. El término EVP es un paraguas bajo el que se agrupan diversos signos anatomopatológicos, como los infartos pequeños, los infartos microscópicos, las microhemorragias, la arterio-

losclerosis, la aterosclerosis intracraneal y la AAC (figura 4). Los espacios perivacuolares agrandados y la palidez de la SB son también características anatomopatológicas importantes y frecuentes en la EVP. La EVP tiene una prevalencia elevada cuando se produce el envejeci-

miento del cerebro. Los infartos están presentes en alrededor del 50% de las personas de edad más avanzada (90 años) y la mayoría de esos infartos son infartos macroscópicos pequeños o microinfartos (véase el texto que sigue) (79, 80). A diferencia de lo que ocurre en otras



patologías asociadas a la edad (por ejemplo, EA y cuerpos de Lewy (81, 82)), los infartos continúan aumentando en los grupos de edad más avanzada (82). En la mayor parte de las personas, estos infartos pequeños no se diagnostican en vida (79). Tanto la arteriolosclerosis, como la aterosclerosis intracraneal y la AAC aumentan la probabilidad de que haya infartos pequeños, por ejemplo los infartos lacunares, microinfartos y hemorragias (83, 84). Tiene interés señalar que la arteriolosclerosis y la AAC aumentan también las probabilidades de demencia en las personas ancianas, aun después de aplicar un ajuste respecto a los infartos y las hemorragias (78). Esto implica que no hay un grado de lesión tisular subumbral sin infarto que se asocie a un deterioro cognitivo. Algunas de estas lesiones tisulares pueden adoptar la forma de alteraciones de la SB y atrofia cortical que se observan en las exploraciones de imagen (véase el apartado Diagnóstico por la imagen). Los espacios perivasculares agrandados, que se observan tanto en los estudios de neuropatología como en los de diagnóstico por la imagen, aportan también una evidencia de la presencia de una EVP y se han asociado al envejecimiento, la hipertensión, la enfermedad cerebrovascular y el deterioro cognitivo (69).

INFARTOS PEQUEÑOS Y MICROSCÓPICOS. Cada vez es más evidente que los infartos pequeños y microscópicos desempeñan un papel clave en la DVa y en otros síndromes de demencia, sobre todo en la demencia de las personas ancianas (79, 85). Los infartos microscópicos son infartos que no se aprecian en un examen anatomopatológico macroscópico, pero sí se observan microscópicamente, mientras que los infartos macroscópicos son visibles a simple vista. Esta definición difiere notablemente de la utilizada en los estudios de diagnóstico por la imagen, que consideran microscópicos cualquier infarto de un tamaño <3 mm. Algunos estudios sugieren un efecto importante de la presencia de múltiples infartos corticales pequeños y microscópicos en la función cognitiva (85, 86), aunque se ha observado también una relación de los infartos lacunares subcorticales con el deterioro cognitivo (87). Dado que el número, tamaño y ubicación de los infartos, además de las patologías coexistentes, y la resistencia clínica son factores importantes en la expresión de la patología, resulta difícil determinar, desde una perspectiva anatomopatológica, si alguna combinación específica de signos anatomopatológicos de EVP da lugar a una demencia de tipo vascular, mixto o de Alzheimer.

INFARTOS GRANDES. Los infartos grandes o quísticos (habitualmente de >10 a 15 mm de diámetro máximo) están relacionados a menudo con una aterosclerosis de vasos grandes intra o extracraneales o con una cardiopatía. Tanto el tamaño como la ubicación de los infartos son importantes por lo que respecta a la aparición de una demencia. Naturalmente, los infartos de mayor tamaño se

identifican clínicamente con mayor frecuencia en forma de ictus y comportan un riesgo de DPI. La DPI puede manifestarse clínicamente en forma de una DVa, una demencia mixta o una EA. La confirmación del diagnóstico de DVa “pura” requiere una verificación en la autopsia, dado que es muy frecuente que haya una EA u otras patologías neurodegenerativas no detectadas.

MICROHEMORRAGIAS Y OTRAS HEMORRAGIAS. Es bien sabido que la AAC se asocia a hemorragias lobulares y a una EVP sin amiloide vascular, por ejemplo en la hipertensión, con hemorragias en los ganglios basales. Sin embargo, estas macrohemorragias son menos frecuentes que las hemorragias de menor tamaño, es decir, microhemorragias, y la siderosis superficial cortical, debida a una hemorragia subaracnoidea focal, que se observan con frecuencia en la AAC. Aunque pueden observarse microhemorragias y una siderosis superficial en muestras anatomopatológicas, las exploraciones de imagen son mejores para la detección general de estas lesiones. Múltiples estudios han puesto de manifiesto que las microhemorragias se asocian a otros signos de EVP; son más frecuentes en los individuos con un deterioro cognitivo; y pueden predecir un empeoramiento de la función cognitiva (88, 89). El número, la ubicación, el tamaño y las patologías coexistentes pueden aumentar la probabilidad de un deterioro cognitivo.

SOLAPAMIENTO CON LA PATOLOGÍA NEURODEGENERATIVA. Aunque la DVa está presente en alrededor del 10% de las personas ancianas con demencia, es más frecuente que la enfermedad cerebrovascular y la lesión isquémica coexistan con las alteraciones anatomopatológicas de la enfermedad de Alzheimer y de otros trastornos neurodegenerativos, como los cuerpos de Lewy que se observan en la enfermedad de Parkinson y en la demencia con cuerpos de Lewy, y la TDP-43, una proteína de unión del ADN-ARN a la que se ha involucrado en la esclerosis lateral amiotrófica y en la demencia frontotemporal (80, 90). De hecho, varios estudios anatomopatológicos grandes han puesto de manifiesto que la demencia mixta o de etiología múltiple es el tipo más frecuente de demencia en el envejecimiento (80, 90). Además, estos estudios han mostrado que la patología vascular explica alrededor de una tercera parte del total de casos de demencia (30). Los estudios realizados han indicado también que para cualquier nivel de alteración anatomopatológica de EA, la presencia de infartos macroscópicos, microinfartos, aterosclerosis, arteriolosclerosis y/o AAC aumenta la probabilidad de que una persona presente un síndrome de demencia (78). Además de tener un efecto aditivo al de las patologías neurodegenerativas, algunos estudios sugieren que las patologías específicas de la enfermedad vascular promueven la presencia de patologías neurodegenerativas. Por ejemplo, algunos estudios, aunque no todos ellos,

han indicado que la aterosclerosis cerebral se asocia a un aumento del depósito de amiloide en el cerebro envejecido (91, 92). Más recientemente, algunos estudios han puesto de manifiesto la existencia de una relación entre la arteriosclerosis y la patología de TDP-43 asociada a la edad (93, 94). En cambio, en las personas con alteraciones anatomopatológicas de EA, se observan reducciones bien identificadas de la perfusión, alteraciones de la barrera hematoencefálica y alteraciones de la unidad neurovascular, incluidos los pericitos (11, 51, 68).

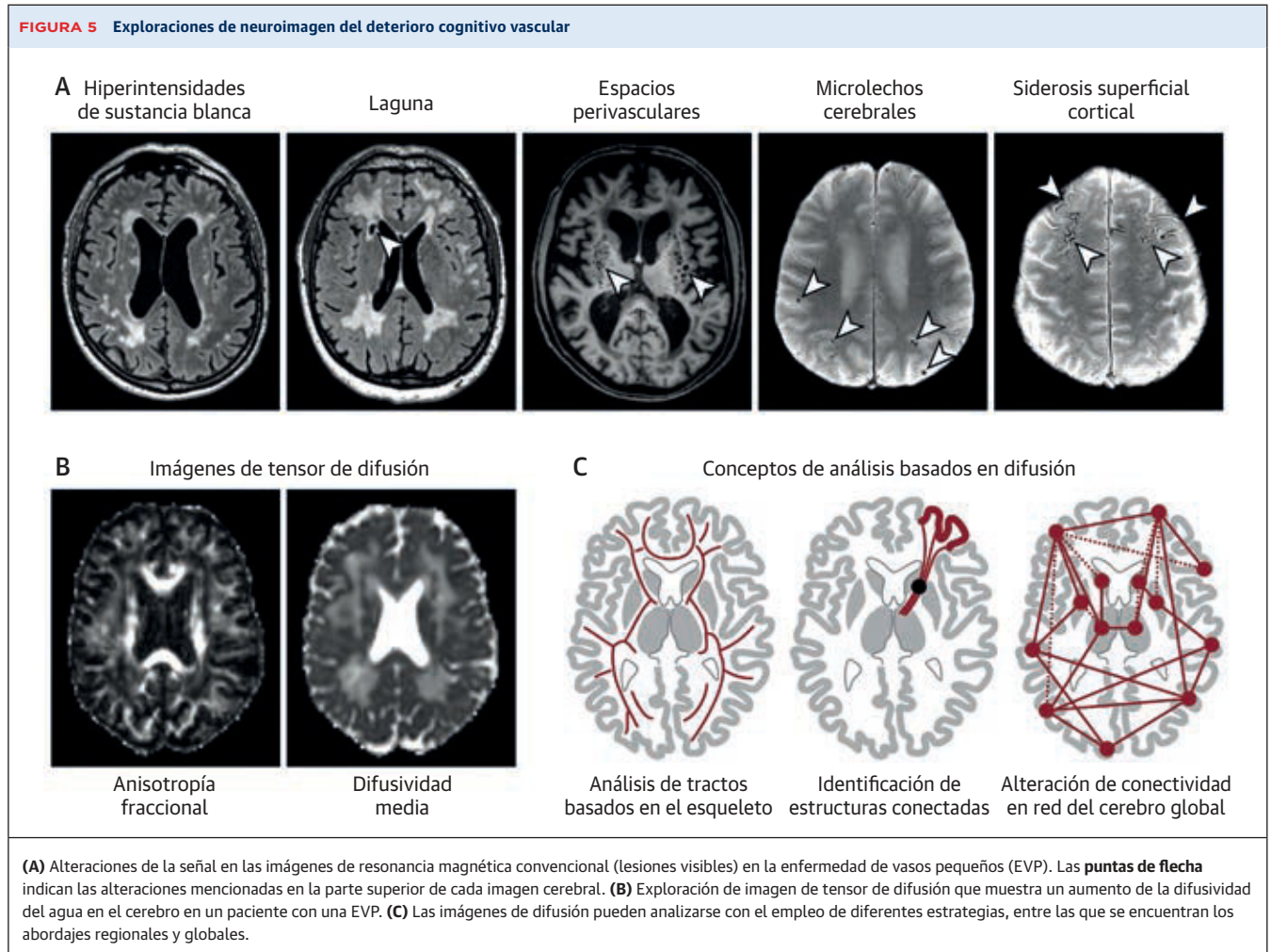
DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN

La neuroimagen tiene una importancia crucial en el diagnóstico y el tratamiento del DCV. Aunque los infartos grandes, las alteraciones amplias de la SB o la atrofia avanzada pueden visualizarse en la tomografía computarizada, la RM es muy apropiada para visualizar y cuantificar las alteraciones cerebrales asociadas a la EVP (95), y se comentarán en detalle las observaciones que se obtienen con esa modalidad de diagnóstico por la imagen.

ANOMALÍAS DE LA SUSTANCIA BLANCA Y LA SUSTANCIA GRIS EN LAS EXPLORACIONES DE IMAGEN EN LA EVP.

La visualización directa de los vasos penetrantes pequeños en la RM continúa siendo difícil, sobre todo con las intensidades de campo habitualmente utilizadas. Aunque la RM de campo ultraalto con 7 T (o superior) tiene un potencial de caracterizar los vasos pequeños tanto en su estructura como en su función (96, 97), la mayor parte de las manifestaciones de neuroimagen detectadas por la RM son alteraciones del parénquima que se cree que aparecen como consecuencia de la patología de vasos sanguíneos pequeños. Se ha presentado una visión general del amplio espectro de las lesiones asociadas a la EVP junto con una terminología de consenso a través de la iniciativa STRIVE (*Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging*) (95).

Las manifestaciones subcorticales más frecuentes en las exploraciones de imagen son las HSB y las lagunas de presunto origen vascular (**figura 5**). Las manifestaciones hemorrágicas de la EVP incluyen microhemorragias, hemorragias intracraneales más grandes, hemorragias



subaracnoideas focales y siderosis superficial cortical. Esta última está estrechamente ligada a la AAC y tiene trascendencia pronóstica (98).

Tal como se ha comentado en el apartado de Neuropatología, se ha observado que el agrandamiento de los espacios perivasculares y la atrofia cerebral son características distintivas de la EVP en las exploraciones de imagen. Puede observarse una pérdida de volumen tanto de la sustancia blanca como de la sustancia gris, lo cual resalta nuevamente que la EVP no es una enfermedad tan solo subcortical, sino también cortical (99). En cambio, la presencia de atrofia cerebral en la EVP pone de manifiesto que los marcadores de imagen de la EVP no son específicos, ya que la pérdida de volumen cerebral es principalmente una característica distintiva de las enfermedades neurodegenerativas. En la actualidad no hay ninguna modalidad de diagnóstico por la imagen específica ni ningún marcador molecular en técnicas de imagen (por ejemplo, ligandos en la PET) que permita diferenciar de manera fiable la lesión vascular de la patología neurodegenerativa.

CUANTIFICACIÓN DE LA CARGA Y LA PROGRESIÓN DE LA EVP. Se ha propuesto el empleo de mediciones cuantitativas de las anomalías de la EVP en las exploraciones de imagen como marcadores de la carga y la progresión de la enfermedad, en estudios transversales y longitudinales, así como en ensayos clínicos. No obstante, la cuantificación de la EVP resulta difícil. La evaluación visual adolece de una baja fiabilidad interevaluadores, y la medición volumétrica de las HSB es laboriosa y muestra una asociación tan solo débil con los déficits clínicos (100).

Se han hecho avances importantes de cara a una evaluación totalmente automática de la carga y la progresión de la EVP con el empleo de técnicas de imagen de difusión, que cuantifican el movimiento de las moléculas de agua en el tejido cerebral. La movilidad del agua está aumentada en los pacientes con EVP, incluso en regiones cerebrales que tienen un aspecto normal en las exploraciones de RM convencionales, y las técnicas de imagen de tensor de difusión se han venido utilizando de manera creciente para cuantificar esas alteraciones (figura 5). Los factores contribuyentes probables son el aumento del contenido de agua extracelular y la alteración de la estructura de las fibras de SB (101). Aunque estas alteraciones pueden no ser específicas de la enfermedad, los parámetros de difusión han resultado informativos como marcadores del riesgo. En comparación con los marcadores tradicionales, como las lesiones o el volumen cerebral, muestran una asociación más intensa con los déficits clínicos y con la progresión de la EVP (102). Las técnicas avanzadas de posprocesado, como el análisis basado en el esqueleto (figura 5) y el análisis de histograma,

permiten realizar una cuantificación fiable de un modo totalmente automático (103).

NEURODEGENERACIÓN SECUNDARIA DESPUÉS DE INFARTOS AGUDOS. Algunos estudios recientes han llamado la atención respecto a los efectos remotos de las lesiones subcorticales. En estudios transversales se ha puesto de manifiesto una asociación entre el grado de lesiones subcorticales y el grosor de la corteza (104). En estudios prospectivos se observó una asociación entre la incidencia de lesiones corticales y el adelgazamiento de la corteza específicamente en regiones corticales conectadas, identificadas mediante tractografía basada en difusión (figura 5) (105). Estos estudios identifican la neurodegeneración secundaria como origen de la atrofia cortical en la EVP, y ello proporciona una posible diana para futuras intervenciones (106).

CONECTIVIDAD Y DEGRADACIÓN DE LA RED. Las exploraciones de neuroimagen han aportado una evidencia *in vivo* que indica que el DCV puede ser un trastorno de la red cerebral. Aunque la evaluación de la conectividad funcional en la EVP mediante la RM funcional en estado de reposo se ve dificultada por la baja reproducibilidad de la técnica (107), la conectividad estructural puede determinarse de manera fiable con el empleo de técnicas de imagen de difusión, tractografía de todo el cerebro y construcción de redes (figura 5). El análisis de teoría de grafos permite cuantificar las propiedades de las redes estructurales, y algunos análisis recientes han mostrado que la alteración de la estructura de la red puede explicar razonablemente bien la asociación entre las lesiones de neuroimagen de la EVP y los déficits cognitivos (108). Concretamente, se observó que la organización anormal de los denominados clubs ricos, un conjunto de regiones sumamente interconectadas dentro de la red cerebral, contribuye a producir el deterioro cognitivo (109). Tal como se ha señalado para la neurodegeneración secundaria, estas observaciones han hecho que la atención se centrara en las lesiones focales a las alteraciones más generalizadas existentes en la EVP y el DCV (99).

TRATAMIENTO

La evidencia obtenida en ensayos controlados y aleatorizados (ECA) respecto a que las intervenciones destinadas a controlar los factores de riesgo vascular reduzcan el riesgo de aparición de una demencia o un deterioro cognitivo es limitada (23, 40, 110, 111). En el ensayo SYST-EUR (*Systolic Hypertension in Europe*), una reducción de la presión arterial (PA) de 8,3/3,8 mm Hg se asoció a una reducción con una significación marginal del riesgo de demencia (112). En otros varios ensayos no se pudo demostrar un efecto beneficioso de la reducción de la PA en cuanto al riesgo de demencia o la función cogni-

tiva (40, 111). Sin embargo, el estudio SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) MIND recientemente publicado observó que una reducción intensiva de la PA hasta un valor < 120 mm Hg en comparación con un objetivo de < 140 mm Hg, reduce el riesgo tanto de DCL como del criterio de valoración combinado de DCL o demencia en individuos adultos con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular pero sin diabetes y sin antecedentes de ictus (113). Tiene interés señalar que la reducción intensiva de la PA se asoció también a un aumento inferior de las HSB en la RM cerebral (113). En el estudio PROGRESS (*Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study*) el tratamiento activo en pacientes con enfermedad cerebrovascular redujo el riesgo de deterioro cognitivo en un 19% (114). Sin embargo, no hay ninguna evidencia obtenida en ensayos de prevención secundaria del ictus que indique que la reducción de la PA reduzca el riesgo de incidencia de demencia (115). De igual modo, no hay evidencias que indiquen que el tratamiento de la hiperglucemia y la diabetes reduzca el riesgo de demencia o deterioro cognitivo (42). Sin embargo, el beneficio aportado por el control de la glucemia en múltiples órganos diana está suficientemente documentado como para recomendar el control de este factor de riesgo. En el *Heart Protection Study* y en el ensayo PROSPER (*PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*), el tratamiento con estatinas no tuvo efecto alguno en la incidencia de demencia ni en el deterioro cognitivo (116, 117). Sin embargo, es importante señalar que ninguno de los ensayos enumerados utilizó la función cognitiva como criterio principal de valoración. Además en muchos ensayos se reclutó a sujetos que tienen un riesgo bajo de demencia y hubo una duración corta del tratamiento, un seguimiento corto y un número elevado de abandonos, lo cual implica un posible sesgo debido a que estos abandonos fueran diferentes en los grupos (40).

Los estudios de observación sugieren el empleo de los factores de estilo de vida como dianas para la prevención de la demencia. En el estudio FABS (*Fitness for the Aging Brain Study*), un programa de actividad física de 6 meses de duración en individuos adultos con un deterioro subjetivo de la memoria produjo una mejora modesta de la función cognitiva durante el seguimiento (marco de referencia temporal de 18 meses) (118). En cambio, en el estudio LIFE (*Lifestyle Interventions and Independence for Elders*) no se observaron mejoras de la función cognitiva global ni de la de dominios específicos con un programa de actividad física moderada-intensa de 24 meses, en comparación con un programa de educación sanitaria, en adultos sedentarios de edad avanzada (119). De igual modo, en el ensayo DAPA (*Dementia and Physical Activity*), que se llevó a cabo en pacientes con demencia leve a moderada, no se observó un efecto beneficioso de un programa de entrenamiento de ejercicio aerobio y

de resistencia, de intensidad moderada a alta, en lo relativo al deterioro cognitivo (120).

Los datos de estudios de observación sugieren también que dejar de fumar reduce el riesgo de demencia, incluido el de DVa (121). Sin embargo, no hay estudios de intervención en los que se haya examinado el efecto de dejar de fumar o de la reducción de peso, otro factor de estilo de vida modificable (40, 111), en el deterioro cognitivo. Aunque un nivel de estudios bajo se asocia al riesgo de demencia, no hay ninguna evidencia que indique un efecto beneficioso de la educación ni de intervenciones cognitivas estructuradas en la progresión de la enfermedad (23, 40).

En el ensayo PREDIMED (*Prevención con Dieta Mediterránea*) se observó un efecto beneficioso con una dieta mediterránea con suplementos de aceite de oliva o frutos secos en la función cognitiva en voluntarios ancianos cognitivamente normales, tras un seguimiento de 4 años (122). Sin embargo, este estudio fue retirado y republicado más tarde debido a problemas metodológicos que plantearon dudas respecto a la validez de los resultados (123). La adherencia a una dieta mediterránea formó parte también del estudio FINGER (*Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability*), en el que se asignó aleatoriamente a los participantes una intervención de múltiples componentes (supervisión del riesgo vascular, ejercicio, asesoramiento nutricional, entrenamiento cognitivo) o un asesoramiento general sobre la salud. Los pacientes del grupo de intervención presentaron mejoras modestas de las puntuaciones cognitivas (124). Sin embargo, otros 2 ensayos no mostraron beneficio alguno en la función cognitiva con una intervención dirigida a múltiples dominios (125, 126). Además, no hubo un efecto beneficioso en la función cognitiva con los suplementos de 3 ácidos grasos poliinsaturados, en personas ancianas que referían pérdida de memoria (126).

La anticoagulación oral puede preservar la función cognitiva en los pacientes con fibrilación auricular (FA). En un análisis retrospectivo de datos de registro de 440.106 pacientes suecos con un diagnóstico hospitalario de FA, se observó que la anticoagulación oral en la situación inicial reducía el riesgo de aparición de demencia en un 29%. Los pacientes que recibieron tratamiento durante como mínimo un 80% del período de observación tuvieron un riesgo de demencia un 48% inferior al de los pacientes no tratados con anticoagulantes orales (127). Esta observación respalda el concepto general de que las estrategias para la prevención del ictus debieran ser eficaces también para prevenir la demencia.

Teniendo en cuenta los datos antes mencionados, la *American Heart Association* y la *American Stroke Association* recomiendan verificar el estado de salud con la escala *Life's simple 7* (no fumar, actividad física del

nivel establecido en los objetivos, alimentación saludable que se atenga a los niveles establecidos actualmente en las guías, índice de masa corporal < 25 kg/m², presión arterial < 120/80 mm Hg, colesterol total < 200 mg/dl y glucemia en ayunas < 100 mg/dl) para mantener una salud cerebral óptima (111), y aportan recomendaciones específicas sobre el control de los factores de riesgo (8, 111).

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO. Las estrategias para el tratamiento sintomático de la DVa incluyen la prescripción de inhibidores de colinesterasa (galantamina, donepezilo, rivastigmina); el antagonista de N-metil-D-aspartato, memantina; y diversas medicinas chinas (25, 128-130). En los ECA, tanto los inhibidores de colinesterasa como la memantina han mostrado efectos beneficiosos pequeños en la capacidad cognitiva. Sin embargo, con la excepción del donepezilo, no se han observado efectos beneficiosos en la escala de impresión global del clínico *Clinicians' Global Impression of Change* ni en las escalas conductuales y funcionales, lo cual plantea dudas acerca del uso de los inhibidores de colinesterasa y la memantina en la DVa (128). No obstante, algunas guías y declaraciones de expertos recomiendan que se considere la posible conveniencia de administrar donepezilo para potenciar la función cognitiva en la DVa (8). Los planes de tratamiento para la DVa deben abordar, además, comorbilidades como los síntomas conductuales y psicológicos, el apoyo a los pacientes y los cuidadores, y el aumento al máximo de la independencia del paciente (23).

MARCADORES PARA EL SEGUIMIENTO DE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD. Los ensayos de prevención y tratamiento de la DVa/DCV han estimulado el interés por marcadores biológicos que puedan ser útiles como medidas adicionales del resultado y faciliten la diferenciación del DCV respecto a otras causas de deterioro cognitivo. Entre los marcadores propuestos hay medidas cuantitativas y semicuantitativas de las HSB en la RM cerebral (95, 131), puntuaciones combinadas de la carga de lesiones cerebrales vasculares (132) y parámetros derivados de las técnicas de imagen de tensor de difusión (103). En ausencia de marcadores en sangre circulante o en el LCR que sean específicos para el DCV, los análisis de líquidos biológicos tienen una utilidad limitada para el seguimiento o el diagnóstico de la enfermedad, pero pueden ser útiles para descartar otras causas de demencia, y lo mismo puede decirse de las técnicas de imagen de PET.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La evidencia examinada en los apartados anteriores resalta el papel crucial de la función neurovascular en el mantenimiento de la salud cerebral y la importante contribución de las causas vasculares a la demencia asociada a la edad. El renovado interés por las causas vasculares

de la disfunción cognitiva ha conducido a varios avances. Se han elaborado nuevos criterios de clasificación para el DCV y la DVa basados en criterios clínicos y criterios de diagnóstico por la imagen, y se han introducido herramientas más prácticas para evaluar los déficits cognitivos. También se han hecho avances en cuanto a la patogenia del DCV y la DVa, que han aportado nuevos matices en el conocimiento de los factores patogénicos que convergen en la microcirculación cerebral, especialmente en la SB, para inducir la aparición de una disfunción cognitiva. Aunque las investigaciones neuropatológicas han revelado una multiplicidad, que no se había apreciado anteriormente, en las lesiones cerebrales que subyacen en el DCV y la DVa y la frecuente coexistencia con una patología neurodegenerativa, los avances en las técnicas de imagen cerebrales brindan ahora la posibilidad de detectar esas lesiones *in vivo* y de evaluar y cuantificar su efecto sobre la estructura y la función cerebrales.

A pesar de estos avances, continúan existiendo varias lagunas en el conocimiento:

- La epidemiología del deterioro cognitivo causado por factores vasculares no se conoce tan bien como la de otras formas de demencia. La mayor parte de los estudios se han centrado en la demencia inespecífica, y la información existente sobre la incidencia y la prevalencia del DCV y la DVa es incompleta. Continúa sin haberse establecido qué resultado dan los nuevos sistemas de clasificación del DCV en la práctica clínica y si pueden usarse en estudios epidemiológicos del DCV, sobre todo cuando se aplican a nivel poblacional. Además, sería importante elaborar modelos o puntuaciones de riesgo para la predicción del riesgo de demencia en pacientes individuales. A este respecto, el uso de nuevas herramientas de diagnóstico por la imagen puede ser útil para la predicción del riesgo.
- Es necesario un conocimiento más profundo de la patogenia del DCV y la DVa para desarrollar nuevas intervenciones diagnósticas y terapéuticas. Para ello, serían necesarios modelos animales que permitan reflejar mejor la enfermedad humana, con objeto de obtener una nueva perspectiva sobre el mecanismo de acción, desarrollar biomarcadores y poner a prueba los tratamientos. La mayor parte de las investigaciones se han centrado en el efecto de la reducción del FSC sobre la capacidad cognitiva. Sin embargo, deberá explorarse con mayor profundidad el efecto cognitivo de otros aspectos de la función neurovascular, en especial la función endotelial y la proteostasis (figura 3).
- Existe también una urgente necesidad de biomarcadores fiables para un diagnóstico temprano y un seguimiento de la progresión de la enfermedad. Aunque la disfunción global de la BHE puede ser un marcador temprano de la enfermedad (59), serían necesarios

estudios longitudinales lo suficientemente grandes como para evitar posibles factores de confusión, con objeto de conocer mejor la contribución de las fugas de la BHE a la lesión cerebral, y definir su papel como biomarcador.

- Los avances realizados en el tratamiento del DCV y la DVa han sido limitados, y no disponemos de tratamientos modificadores de la enfermedad. A diferencia de la gran cantidad de investigación realizada en el desarrollo terapéutico para la EA, los trabajos de descubrimiento de fármacos para el DCV/DVa existentes son limitados. Es necesario un intenso esfuerzo de la comunidad científica dedicada a las ciencias básicas para identificar dianas abordables farmacológicamente, basadas en las vías patogénicas identificadas en modelos animales. Estas dianas tendrían que traducirse luego en tratamientos a evaluar mediante ensayos clínicos. Teniendo en cuenta el frecuente solapamiento existente entre las patologías del DCV y de la EA, estos trabajos están ciertamente justificados, ya que aportarían un beneficio en ambos trastornos.
- La evidencia que indica que el control de los factores de riesgo influye en la evolución clínica de la enfermedad es insuficiente. Serían necesarios ensayos de prevención con una potencia estadística suficiente, con un tratamiento y un seguimiento más prolongados que: 1) tengan en cuenta las dificultades metodológicas que deben afrontar los ensayos de la capacidad cognitiva y 2) se acompañen de criterios de valoración indirectos, como los de las técnicas de imagen cerebrales. Estos ensayos son viables pero requeri-

rían el empleo de una cantidad considerable de recursos.

- Tal como se ha resaltado en el apartado de Neuropatología, la mayor parte del deterioro cognitivo de los ancianos tiene su origen en patologías múltiples, en las que el componente vascular es en la actualidad el único tratable y prevenible. Además, la demencia y el ictus tienen en común unos mismos factores de riesgo, y la presencia de un ictus aumenta al doble la probabilidad de presentar demencia. De hecho, una disminución de la incidencia del ictus se asocia a un descenso concomitante de la demencia (véase el apartado de Epidemiología), lo cual justifica un esfuerzo concentrado para la prevención conjunta del ictus y la demencia que ha sido avalado por todas las organizaciones principales dedicadas al cerebro, el ictus y la demencia (133).
- A falta de tratamientos modificadores de la enfermedad, las medidas destinadas a prevenir la enfermedad cerebrovascular y fomentar la salud cerebral son las únicas opciones viables de que actualmente disponemos para contener la rápida expansión de la carga que supone una de las enfermedades más problemáticas que afectan a la población mundial de una edad cada vez más avanzada.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Constantino Iadecola, Feil Family Brain and Mind Research Institute, Weill Cornell Medicine, 407 East 61st Street, New York, New York, 10065, Estados Unidos. Correo electrónico: coi2001@med.cornell.edu. Twitter: @WeillCornell.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer's Report 2018. Available at: <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2018>. Accessed May 7, 2019.
2. World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025. 2017. Available at: http://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/action_plan_2017_2025/en/. Accessed May 7, 2019.
3. IADRP. International Alzheimer's Disease Research Portfolio. 2018. Available at: <https://iadrp.nia.nih.gov/>. Accessed May 7, 2019.
4. Mast H, Tatemichi TK, Mohr JP. Chronic brain ischemia: the contributions of Otto Binswanger and Alois Alzheimer to the mechanisms of vascular dementia. *J Neurol Sci* 1995;132:4-10.
5. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975;32:632-7.
6. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multifactorial dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974;2:207-10.
7. Hachinski VC, Bowler JV. Vascular dementia. *Neurology* 1993;43:2159-60. author reply 2160-1.
8. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:2672-713.
9. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med* 2016;8:595-608.
10. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:347-60.
11. Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease. *Neuron* 2017;96:17-42.
12. Skrobot OA, Black SE, Chen C, et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement* 2018;14: 280-92.
13. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke* 2006;37:2220-41.
14. Looi JC, Sachdev PS. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology* 1999;53:670-8.
15. Pendlebury ST, Mariz J, Bull L, Mehta Z, Rothwell PM. MoCA, ACE-R, and MMSE versus the National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards neuropsychological battery after TIA and stroke. *Stroke* 2012;43:464-9.
16. Zietemann V, Georgakis MK, Dondaine T, et al. Early MoCA predicts long-term cognitive and functional outcome and mortality after stroke. *Neurology* 2018;91:e1838-50.
17. Pendlebury ST, Klaus SP, Thomson RJ, et al. Methodological factors in determining risk of dementia after transient ischemic attack and stroke: (III) applicability of cognitive tests. *Stroke* 2015; 46:3067-73.
18. Oldenbeuving AW, de Kort PL, Jansen BP, Algra A, Kappelle LJ, Roks G. Delirium in the acute phase after stroke: incidence, risk factors, and outcome. *Neurology* 2011;76:993-9.

19. Jorm AF. A short form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): development and cross-validation. *Psychol Med* 1994;24:145-53.
20. Koski L, Xie H, Konsztowicz S, Tetteh R. French-English cross-linguistic comparison and diagnostic impact of the AD-8 dementia screening questionnaire in a geriatric assessment clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;29:265-74.
21. Peters N, Opherk C, Danek A, Ballard C, Herzog J, Dichgans M. The pattern of cognitive performance in CADASIL: a monogenic condition leading to subcortical ischemic vascular dementia. *Am J Psychiatry* 2005;162:2078-85.
22. Le Heron C, Manohar S, Plant O, et al. Dysfunctional effort-based decision-making underlies apathy in genetic cerebral small vessel disease. *Brain* 2018;141:3193-210.
23. Dichgans M, Leys D. Vascular Cognitive Impairment. *Circ Res* 2017;120:573-91.
24. Chabriat H, Herve D, Duering M, et al. Predictors of clinical worsening in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: prospective cohort study. *Stroke* 2016;47:4-11.
25. Dichgans M, Markus HS, Salloway S, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol* 2008;7:310-8.
26. Wu YT, Beiser AS, Breteler MMB, et al. The changing prevalence and incidence of dementia over time - current evidence. *Nat Rev Neurol* 2017;13:327-39.
27. De Ronchi D, Palmer K, Poggiosi P, et al. The combined effect of age, education, and stroke on dementia and cognitive impairment no dementia in the elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:266-73.
28. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: a meta-analysis. *Neurology* 1998;51:728-33.
29. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Dis Elderly Research Group. *Neurology* 2000;54:54-9.
30. Power MC, Mormino E, Soldan A, et al. Combined neuropathological pathways account for age-related risk of dementia. *Ann Neurol* 2018;84:10-22.
31. Wentzel C, Rockwood K, MacKnight C, et al. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology* 2001;57:714-6.
32. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009;8: 1006-18.
33. Pendlebury ST, Chen PJ, Welch SJ, et al., for the Oxford Vascular Study. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. *Lancet Neurol* 2019;18:248-58.
34. Sexton E, McLoughlin A, Williams D, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of cognitive impairment no dementia in the first year post-stroke. *Eur Stroke J* 2019. In press.
35. van Rooij FG, Schaapsmeeders P, Maaijwee NA, et al. Persistent cognitive impairment after transient ischemic attack. *Stroke* 2014;45:2270-4.
36. Levine DA, Galecki AT, Langa KM, et al. Trajectory of cognitive decline after incident stroke. *JAMA* 2015;314:41-51.
37. Levine DA, Wadley VG, Langa KM, et al. Risk factors for poststroke cognitive decline: the REGARDS Study (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke). *Stroke* 2018;49: 987-94.
38. Pendlebury ST, Wadling S, Silver LE, Mehta Z, Rothwell PM. Transient cognitive impairment in TIA and minor stroke. *Stroke* 2011;42:3116-21.
39. Markus HS, Schmidt R. Genetics of vascular cognitive impairment. *Stroke* 2019;50:765-72.
40. Dichgans M, Zietemann V. Prevention of vascular cognitive impairment. *Stroke* 2012;43: 3137-46.
41. Stern Y, Chetelat G, Habeck C, et al. Mechanisms underlying resilience in ageing. *Nat Rev Neurosci* 2019;20:246.
42. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14: 591-604.
43. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF 3rd. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 2013;202: 329-35.
44. Moulin S, Labreuche J, Bombois S, et al. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2016;15:820-9.
45. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet* 2010;375:773-5.
46. Shih AY, Blinder P, Tsai PS, et al. The smallest stroke: occlusion of one penetrating vessel leads to infarction and a cognitive deficit. *Nat Neurosci* 2013;16:55-63.
47. Da Mesquita S, Fu Z, Kipnis J. The meningeal lymphatic system: a new player in neurophysiology. *Neuron* 2018;100:375-88.
48. Faraco G, Park L, Anrather J, Iadecola C. Brain perivascular macrophages: characterization and functional roles in health and disease. *J Mol Med (Berl)* 2017;95:1143-52.
49. Vanlandewijck M, He L, Mäe MA, et al. A molecular atlas of cell types and zonation in the brain vasculature. *Nature* 2018;554:475-80.
50. Korogod N, Petersen CC, Knott GW. Ultrastructural analysis of adult mouse neocortex comparing aldehyde perfusion with cryo fixation. *Elife* 2015;4:e05793.
51. Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol Rev* 2019;99:21-78.
52. Rosenblum WI. Endothelium-dependent responses in the microcirculation observed in vivo. *Acta Physiol (Oxf)* 2018;224:e13111.
53. Cipolla MJ. The Cerebral Circulation. San Rafael, CA: Morgan & Claypool Life Sciences, 2009.
54. Koizumi K, Hattori Y, Ahn SJ, et al. Apoepsilon4 disrupts neurovascular regulation and undermines white matter integrity and cognitive function. *Nat Commun* 2018;9:3816.
55. Duncombe J, Kitamura A, Hase Y, Ihara M, Kalaria RN, Horsburgh K. Chronic cerebral hypoperfusion: a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. Closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia. *Clin Sci (Lond)* 2017;131:2451-68.
56. Joutel A, Chabriat H. Pathogenesis of white matter changes in cerebral small vessel diseases: beyond vessel-intrinsic mechanisms. *Clin Sci* 2017; 131:635-51.
57. Santisteban MM, Iadecola C. Hypertension, dietary salt, and cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018;38:2112-28.
58. Toth P, Tarantini S, Csiszar A, Ungvari Z. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017;312:H1-20.
59. Smith EE, Beaudin AE. New insights into cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment from MRI. *Curr Opin Neurol* 2018; 31:36-43.
60. Huneau C, Houot M, Joutel A, et al. Altered dynamics of neurovascular coupling in CADASIL. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5:788-802.
61. Bagi Z, Brandner DD, Le P, et al. Vasodilator dysfunction and oligodendrocyte dysmaturation in aging white matter. *Ann Neurol* 2018;83: 142-52.
62. Shi Y, Thrippleton MJ, Blair GW, et al. Small vessel disease is associated with altered cerebrovascular pulsatility but not resting cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018 Oct 8 [Epub ahead of print].
63. Lacolley P, Regnault V, Segers P, Laurent S. Vascular smooth muscle cells and arterial stiffening: relevance in development, aging, and disease. *Physiol Rev* 2017;97:1555-617.
64. Iulita MF, Noriega de la Colina A, Girouard H. Arterial stiffness, cognitive impairment and dementia: confounding factor or real risk? *J Neurochem* 2017;144:527-48.
65. Strickland S. Blood will out: vascular contributions to Alzheimer's disease. *J Clin Invest* 2018;128:556-63.
66. Petersen MA, Ryu JK, Akassoglou K. Fibrinogen in neurological diseases: mechanisms, imaging and therapeutics. *Nat Rev Neurosci* 2018; 19: 283-301.
67. Barry Erhardt E, Pesko JC, Prestopnik J, Thompson J, Caprihan A, Rosenberg GA. Biomarkers identify the Binswanger type of vascular cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018 Mar 7 [E-pub ahead of print].
68. Nation DA, Sweeney MD, Montagne A, et al. Blood-brain barrier breakdown is an early bio-

- marker of human cognitive dysfunction. *Nat Med* 2019;25:270-6.
69. Brown R, Benveniste H, Black SE, et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc Res* 2018;114:1462-73.
70. Faraco G, Brea D, Garcia-Bonilla L, et al. Dietary salt promotes neurovascular and cognitive dysfunction through a gut-initiated TH17 response. *Nat Neurosci* 2018;21:240-9.
71. De Silva TM, Faraci FM. Microvascular dysfunction and cognitive impairment. *Cell Mol Neurobiol* 2016;36:241-58.
72. Faraco G, Sugiyama Y, Lane D, et al. Perivascular macrophages mediate the neurovascular and cognitive dysfunction associated with hypertension. *J Clin Invest* 2016;126:4674-89.
73. Park MH, Lee JY, Park KH, et al. Vascular and neurogenic rejuvenation in aging mice by modulation of ASM. *Neuron* 2018;100:167-82.e9.
74. Erdo F, Denes L, de Lange E. Age-associated physiological and pathological changes at the blood-brain barrier: a review. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017;37:4-24.
75. Montagne A, Nikolakopoulou AM, Zhao Z, et al. Pericyte degeneration causes white matter dysfunction in the mouse central nervous system. *Nat Med* 2018;24:326-37.
76. Joutel A, Haddad I, Ratelade J, Nelson MT. Perturbations of the cerebrovascular matrisome: a convergent mechanism in small vessel disease of the brain? *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36:143-57.
77. Capone C, Dabertrand F, Baron-Menguy C, et al. Mechanistic insights into a TIMP3-sensitive pathway constitutively engaged in the regulation of cerebral hemodynamics. *Elife* 2016;5:e17536.
78. Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, Bennett DA, Schneider JA. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2016;15:934-43.
79. Schneider JA, Wilson RS, Cochran EJ, et al. Relation of cerebral infarctions to dementia and cognitive function in older persons. *Neurology* 2003;60:1082-8.
80. Kapasi A, DeCarli C, Schneider JA. Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. *Acta Neuropathol* 2017;134:171-86.
81. Kovacs GG, Milenkovic I, Wohrer A, et al. Non-Alzheimer neurodegenerative pathologies and their combinations are more frequent than commonly believed in the elderly brain: a community-based autopsy series. *Acta Neuropathol* 2013;126:365-84.
82. James BD, Bennett DA, Boyle PA, Leurgans S, Schneider JA. Dementia from Alzheimer disease and mixed pathologies in the oldest old. *JAMA* 2012;307:1798-800.
83. Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, Buchman AS, Bennett DA, Schneider JA. The relationship of cerebral vessel pathology to brain microinfarcts. *Brain Pathol* 2017;27:77-85.
84. Boyle PA, Yu L, Nag S, et al. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive outcomes in community-based older persons. *Neurology* 2015;85:1930-6.
85. Arvanitakis Z, Leurgans SE, Barnes LL, Bennett DA, Schneider JA. Microinfarct pathology, dementia, and cognitive systems. *Stroke* 2011;42: 722-7.
86. Sonnen JA, Larson EB, Crane PK, et al. Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging. *Ann Neurol* 2007;62:406-13.
87. Schneider JA, Boyle PA, Arvanitakis Z, Bienias JL, Bennett DA. Subcortical infarcts, Alzheimer's disease pathology, and memory function in older persons. *Ann Neurol* 2007;62: 59-66.
88. Vinke EJ, de Groot M, Venkatraghavan V, et al. Trajectories of imaging markers in brain aging: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging* 2018;71:32-40.
89. Yilmaz P, Ikram MK, Niessen WJ, Ikram MA, Vernooij MW. Practical small vessel disease score relates to stroke, dementia, and death. *Stroke* 2018;49:2857-65.
90. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* 2007;69:2197-204.
91. Sadleir KR, Bennett DA, Schneider JA, Vassar R. Elevated Aβ42 in aged, non-demented individuals with cerebral atherosclerosis. *Curr Alzheimer Res* 2013;10:785-9.
92. Yarchoan M, Xie SX, Kling MA, et al. Cerebrovascular atherosclerosis correlates with Alzheimer pathology in neurodegenerative dementias. *Brain* 2012;135:3749-56.
93. Neltner JH, Abner EL, Baker S, et al. Arteriosclerosis that affects multiple brain regions is linked to hippocampal sclerosis of ageing. *Brain* 2014;137:255-67.
94. Nelson PT, Trojanowski JQ, Abner EL, et al. "New Old Pathologies": AD, PART, and Cerebral Age-Related TDP-43 With Sclerosis (CARTS). *J Neuropathol Exp Neurol* 2016;75:482-98.
95. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013;12: 822-38.
96. Bouvy WH, Biessels GJ, Kuijff HJ, Kappelle LJ, Luijten PR, Zwanenburg JJ. Visualization of perivascular spaces and perforating arteries with 7 T magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2014; 49:307-13.
97. Geurts LJ, Zwanenburg JJM, Klijn CJM, Luijten PR, Biessels GJ. Higher pulsatility in cerebral perforating arteries in patients with small vessel disease related stroke, a 7T MRI Study. *Stroke* 2018 Dec 11 [E-pub ahead of print].
98. Wollenweber FA, Opher C, Zedde M, et al. Prognostic relevance of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2019;92:e792-801.
99. Ter Telgte A, van Leijns EMC, Wiegertjes K, Klijn CJM, Tuladhar AM, de Leeuw FE. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective. *Nat Rev Neurol* 2018;14:387-98.
100. Duering M, Gesierich B, Seiler S, et al. Strategic white matter tracts for processing speed deficits in age-related small vessel disease. *Neurology* 2014;82:1946-50.
101. Duering M, Finsterwalder S, Baykara E, et al. Free water determines diffusion alterations and clinical status in cerebral small vessel disease. *Alzheimers Dement* 2018;14:764-74.
102. Zeestraten EA, Lawrence AJ, Lambert C, et al. Change in multimodal MRI markers predicts dementia risk in cerebral small vessel disease. *Neurology* 2017;89:1869-76.
103. Baykara E, Gesierich B, Adam R, et al. A novel imaging marker for small vessel disease based on skeletonization of white matter tracts and diffusion histograms. *Ann Neurol* 2016;80:581-92.
104. Seo SW, Lee JM, Im K, et al. Cortical thinning related to periventricular and deep white matter hyperintensities. *Neurobiol Aging* 2012;33: 1156-67.
105. Duering M, Righart R, Wollenweber FA, Zietemann V, Gesierich B, Dichgans M. Acute infarcts cause focal thinning in remote cortex via degeneration of connecting fiber tracts. *Neurology* 2015;84:1685-92.
106. Duering M, Schmidt R. Remote changes after ischaemic infarcts: a distant target for therapy? *Brain* 2017;140:1818-20.
107. Lawrence AJ, Tozer DJ, Stamatakis EA, Markus HS. A comparison of functional and tractography based networks in cerebral small vessel disease. *Neuroimage Clin* 2018;18:425-32.
108. Tuladhar AM, van Uden IW, Rutten- Jacobs LC, et al. Structural network efficiency predicts conversion to dementia. *Neurology* 2016; 86:1112-9.
109. Tuladhar AM, Lawrence A, Norris DG, Barrick TR, Markus HS, de Leeuw FE. Disruption of rich club organisation in cerebral small vessel disease. *Hum Brain Mapp* 2017;38:1751-66.
110. Larsson SC, Markus HS. Does treating vascular risk factors prevent dementia and alzheimer's disease? a systematic review and metaanalysis. *J Alzheimers Dis* 2018;64:657-68.
111. Gorelick PB, Furie KL, Iadecola C, et al. Defining optimal brain health in adults: a presidential advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2017; 48:e284-303.
112. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-51.
113. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al., for the SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321:553-61.
114. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1069-75.
115. Zonneveld TP, Richard E, Vergouwen MD, et al. Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;7:CD007858.
116. Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lower-

- ing with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- 117.** Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
- 118.** Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:1027-37.
- 119.** Sink KM, Espeland MA, Castro CM, et al. Effect of a 24-month physical activity intervention vs health education on cognitive outcomes in sedentary older adults: the LIFE Randomized Trial. *JAMA* 2015;314:781-90.
- 120.** Lamb SE, Sheehan B, Atherton N, et al. Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ* 2018;361:k1675.
- 121.** Choi D, Choi S, Park SM. Effect of smoking cessation on the risk of dementia: a longitudinal study. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5:1192-9.
- 122.** Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, et al. Mediterranean diet and age-related cognitive decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:1094-103.
- 123.** Agarwal A, Ioannidis JPA. PREDIMED trial of Mediterranean diet: retracted, republished, still trusted? *BMJ* 2019;364:l341.
- 124.** Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2255-63.
- 125.** Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, et al. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:797-805.
- 126.** Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16: 377-89.
- 127.** Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:453-60.
- 128.** Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:782-92.
- 129.** Jia J, Wei C, Chen S, et al. Efficacy and safety of the compound Chinese medicine Sai- LuoTong in vascular dementia: a randomized clinical trial. *Alzheimers Dement (N Y)* 2018;4: 108-17.
- 130.** Man SC, Chan KW, Lu JH, Durairajan SS, Liu LF, Li M. Systematic review on the efficacy and safety of herbal medicines for vascular dementia. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;2012: 426215.
- 131.** Schmidt R, Scheltens P, Erkinjuntti T, et al. White matter lesion progression: a surrogate endpoint for trials in cerebral small-vessel disease. *Neurology* 2004;63:139-44.
- 132.** Staals J, Makin SD, Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology* 2014;83:1228-34.
- 133.** Hachinski V, Ganten D, Lackland D, Kreutz R, Tsioufis K, Hacke W. Implementing the Proclamation of Stroke and Potentially Preventable Dementias. *Int J Stroke* 2018;13:780-6.
- 134.** Pendlebury S, Rothwell P, for the Oxford Vascular Study. Incidence and prevalence of dementia associated with TIA and stroke: rates and risk factors in a population-based cohort. *Lancet Neurol* 2019;18:248-58.
- 135.** Traylor M, Adib-Samii P, Harold D, et al. Shared genetic contribution to ischaemic stroke and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2016;79: 739-47.

PALABRAS CLAVE enfermedad de Alzheimer, flujo sanguíneo cerebral, disfunción cognitiva, enfermedad de vaso pequeño, ictus