

Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado
Programa de Posgrado de Especialidades Médicas



ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR DE PEQUEÑO VASO COMO CAUSA DE
DETERIORO COGNITIVO VASCULAR, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

*Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la
Especialidad de Geriatría y Gerontología para optar por el grado y título de
Especialista en Geriatría y Gerontología*

Diana Jiménez Solís
Cynthia Vargas Cascante

Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología, Dr. Raúl Blanco Cervantes

San José, Costa Rica, 2023

Dedicatoria

Diana Jiménez Solís:

A Dios, mis padres Jorge y Águeda, mi compañero de vida Gabriel y mi hermana Andrea.

Cynthia Vargas Cascante:

A Dios, mis padres José Antonio y Sandra, así como a mi hermanas, Melissa y María José.

Agradecimientos

Diana Jiménez Solís:

Quisiera expresar mi agradecimiento en primer lugar a Dios por ser el pilar en mi vida, bendecirme cada día, y por haberme dado la fuerza y la perseverancia necesarias para alcanzar una meta más, sin Él no sería posible.

A mis padres, Jorge y Águeda, por ser mi mayor apoyo a lo largo de la vida y en mi trayectoria académica, por inculcarme los valores que me han hecho crecer como ser humano y profesional. Sin ellos no estaría donde estoy y no tengo palabras que expresen tan sincero agradecimiento.

A mi prometido Gabriel, gracias por ser mi compañero de luchas y victorias, por brindarme su amor incondicional y su apoyo a pesar de mis ausencias, por impulsarme a ser mejor cada día y a motivarme cada vez que el cansancio apagaba la constancia.

A mi hermana Andrea, gracias por ser guía e inspiración en una profesión llena de amor y bondad.

A mis compañeros y amigos que hicieron más llevadero el camino tortuoso.

Al Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología por ser el lugar que me albergó durante casi 4 años, por no solo haber sido mi sede de aprendizaje sino un hogar. Cada uno de sus pasillos están llenos de enseñanzas tanto de medicina como de la vida y lo empática que debe ser nuestra profesión.

A todos mis pacientes que me permitieron la aplicación de los conocimientos.

A todos mis profesores y tutores de postgrado por las valiosas enseñanzas.

Cada uno de ustedes ha sido una pieza fundamental en mi camino hacia el éxito, y nunca olvidaré su contribución a mi vida y a mi formación como persona y profesional.

Y de último, pero no menos importante a mi compañera y amiga incondicional con la que realicé la presente revisión.

Agradecimientos

Cynthia Vargas Cascante:

Quiero, primero que nada, agradecer a Dios por desde siempre, ser mi guía y mi fuerza para alcanzar cada uno de los objetivos a lo largo de mi vida.

A mis padres, quienes aparte de ser mi inspiración, les agradezco por su constante apoyo en mi vida y carrera, los cuales desde siempre han creído en mí y no han dejado constantemente de demostrármelo.

A mi hermana Melissa le doy las gracias por acompañarme en este camino y ser parte importante de mi vida. Y a mi hermana María José por ser también una fuente de inspiración en muchas de las decisiones de mi vida y constante enseñanza sobre lo que se trata el verdadero sentido de la vida

También quiero agradecer a mis compañeros y amigos por hacer este camino más llevadero, lleno de comprensión y apoyo incondicional.

Al Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología, profesores y tutores les agradezco por ser mi sede de aprendizaje y hogar durante estos años, a los cuales les agradezco por su dedicación y enseñanzas valiosas que han contribuido en mi formación como profesional.

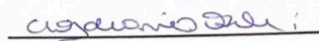
Y no puedo olvidar a mencionar a mi compañera de revisión, con la cual inicié este proceso de formación y que más que una compañera, se volvió mi amiga, a quien le estaré eternamente agradecida por todo su apoyo y comprensión a lo largo de este proceso y de estar siempre para mí.

Hoja de aprobación

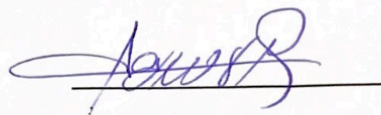
Aprobación del Tribunal Examinador

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Geriatria y Gerontología del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Geriatria y Gerontología.

Dra. Lydiana Ávila de Benedictus
Directora del Programa de Posgrado
Especialidades Médicas



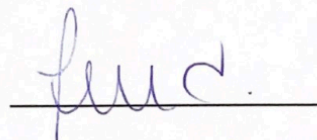
Dr. Daniel Valerio Aguilar
Director del Programa de Posgrado
Geriatria y Gerontología



Dr. Erick Miranda Valverde
Especialista en Geriatria y Gerontología
Tutor de la investigación



Dra. Yendry Moreno Cordero
Especialista en Geriatria y Gerontología
Lectora de la investigación



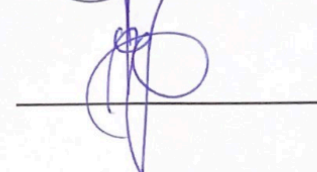
Dr. Manuel Chinchilla Morera
Especialista en Geriatria y Gerontología
Lector de la investigación



Sustentantes:
Dra. Diana Marcela Jiménez Solís
Licenciada en Medicina y Cirugía



Dra. Cynthia Vanessa Vargas Cascante
Licenciada en Medicina y Cirugía



Carta Filológica

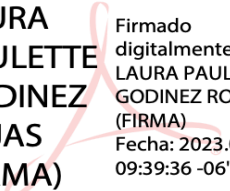
Alajuela, 25 de abril de 2023

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas
Sistema de Estudios de Posgrado
Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Por este medio hago constar que he sometido el documento *Enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso como causa de deterioro cognitivo vascular, diagnóstico y tratamiento* de las estudiantes Diana Jiménez Solís y Cynthia Vargas Cascante a una corrección filológica que comprende aspectos de cohesión, coherencia, sintácticos, ortográficos entre otros relacionados con la escritura académica.

**LAURA
PAULETTE
GODINEZ
ROJAS
(FIRMA)**



Firmado
digitalmente por
LAURA PAULETTE
GODINEZ ROJAS
(FIRMA)
Fecha: 2023.04.25
09:39:36 -06'00'

Laura Godínez Rojas

Carnet 62230

Lic. Filología Española

Índice

Introducción.....	16
Objetivos	17
<i>Objetivo general.....</i>	<i>17</i>
<i>Objetivos específicos.....</i>	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
Justificación.....	18
Metodología	19
Marco teórico	20
1.Definición de la enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso	20
2.Identificación de factores de riesgo de ECV pequeño vaso en la población adulta mayor como causa de deterioro cognitivo.	21
2.1 Factores de riesgo de ECV pequeño vaso	21
2.2 Factores de riesgo de demencia vascular	25
3.Neurofisiopatología de enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso y su implicación en el deterioro cognitivo	28
3.1 Cambios estructurales	30
3.2 Hiperperfusión y neuroinflamación	32
3.3 Rol colinérgico en la enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso	33
3.4 Hipoerfusión , hipoxia crónica , estrés oxidativo y respuesta cerebral.....	34
4.Manifestaciones de ECV de pequeño vaso y su diagnóstico mediante estudios de image.....	37
4.1 Infartos lacunares agudos / crónicos y subcorticales pequeños	37
4.2 Hiperintensidades de sustancia blanca o leucoaraiosis	39
4.3 Agrandamiento de espacios perivasculares	41
4.4 Microhemorragias cerebrales / hemorragias intraparenquimatosas.....	43
4.5 Microinfartos corticales	48
4.6 Atrofia cerebral	48
5. Deterioro cognitivo vascular como manifestación de ECV de pequeño vaso.....	48
5.1 Definición /clasificación	50
5.2. Mecanismos de deterioro cognitivo vascular.....	54
5.3 Evaluación cognitiva	56

6. Manejo de la ECV de pequeño vaso y sus factores de riesgo, con énfasis en la prevención del deterioro cognitivo vascular.....	59
6.1 Antiagregantes plaquetarios	62
6.1.1 Antiagregantes en presencia de microsangrados cerebrales y/o hemorragia intracerebral previa.....	66
6.2. Anticoagulantes y su indicación en ECV de pequeño vaso.....	67
6.3 Manejo de la dislipidemia con estatinas.....	68
6.3.1 Estatinas , enfermedad cerebrovascular y prevención primaria	70
6.3.2 Estatinas , enfermedad cerebrovascular y prevención secundaria	72
6.3.3 Estatinas y deterioro cognitivo	76
6.4 HTA -terapia antihipertensiva.....	77
6.4.1 Tratamiento antihipertensivo y fragilidad.....	82
6.5 Diabetes Mellitus 2 – antidiabéticos.....	83
6.5.1 Inhibidores del SGLT2	84
6.6 Manejo de la hiperhomocisteinemia como prevención de la ECV.....	89
7. Medicamentos emergentes en el manejo de la ECV de pequeño vaso.....	91
7.1 Cilostazol	91
7.2 Donador de óxido nítrico	93
8. Nutraceúticos	98
8.1 Citicolina y su rol en el deterioro cognitivo vascular.....	98
8.2 Polifenoles.....	100
8.2.1 Resveratrol	100
8.2.2 cúrcuma	102
8.3 Ácidos grasos poliinsaturados omega 3 EPA ácido eicosapentaenoico y DHA ácido docosahexaenoico	104
8.4 Melatonina	107
9. Conclusiones.....	109
10. Recomendaciones	111
11. Bibliografía.....	114

Índice de Tablas

Tabla 1. Factores de riesgo para ECV	28
Tabla 2 Criterios de Boston modificados para angiopatía amiloide cerebral	47
Tabla 3 Otros criterios de clasificación del DCV	53
Tabla 4 Pruebas de evaluación cognitiva según dominio.....	58
Tabla 5 Pacientes definidos de alto riesgo cardiovascular según la Guía 2021 para la prevención de ictus en pacientes con ictus previos o ict previas (AHA/ASA).....	74
Tabla 6 Manejo de la hipertensión para prevención de ECV recurrente y episodios vasculares	82
Tabla 7 Objetivos de glicemia en pacientes DM2 adulto mayor según perfil funcional	84
Tabla 8 Comparación de los efectos pleiotrópicos de los ISGLT2	88

Resumen

La enfermedad cerebral de pequeños vasos es cada vez más prevalente y muy heterogénea en hallazgos de neuroimagen y presentación clínica. El aumento de la carga de enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso se asocia con el riesgo tanto de ictus y deterioro cognitivo que puede evolucionar a demencia. El abordaje de los factores de riesgo cardiovascular es actualmente el enfoque más eficaz para prevenir el deterioro cognitivo en los adultos mayores. Las técnicas de imagen avanzadas proporcionan herramientas para el diagnóstico precoz y pueden desempeñar un papel importante como marcadores sustitutos de los criterios de valoración cognitivos. Diseñar y probar intervenciones modificadoras de la enfermedad para el deterioro cognitivo vascular sigue siendo una prioridad clave en la actualidad y aun en vías de desarrollo.

Abstract

Small vessel brain disease is increasingly prevalent and heterogeneous in neuroimaging findings and clinical presentation. The increasing burden of small vessel cerebrovascular disease is associated with the risk of both stroke and cognitive impairment that may progress to dementia. Addressing cardiovascular risk factors is currently the most effective approach to prevent cognitive decline in older adults. Advanced imaging techniques provide tools for early diagnosis and may play an important role as surrogate markers of cognitive outcome measures. Designing and testing disease-modifying interventions for vascular cognitive impairment remains a key priority today and is still under development.

Abreviaturas

1,25 (OH): 1,25-dihidroxitamina D

AA: Ácido Araquidónico

AAC: Angiopatía Amiloide Cerebral

ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria

AEC: Aclaramiento Endógeno de Creatinina

AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria

Ach: Acetilcolina

AGE: Producto final de la glicación avanzada

BHE: Barrera Hematoencefálica

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro

COX-1: Ciclooxygenasa tipo 1

COX-2: Ciclooxygenasa tipo 2

DTC: Deterioro Cognitivo

DCV: Deterioro Cognitivo Vascular

DCL: Deterioro Cognitivo Leve

DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2

DWI: Secuencia por difusión

EA: Enfermedad de Alzheimer

ECV: Enfermedad Cerebrovascular

EPA: Ácido eicosapentaenoico

FA: Fibrilación Atrial

FLAIR: Recuperación de la inversión atenuada de fluido

FSC: Flujo Sanguíneo Cerebral

GABA: Ácido Gamma-Aminobutírico

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

HPV: Hiperintensidad Periventricular

HPSB: Hiperintensidad Profunda de la Sustancia Blanca

HSB: Hiperintensidades de Sustancia Blanca

HTA: Hipertensión arterial

iSGLT2: Inhibidores de Cotransportador Sodio y Glucosa Tipo 2

LDL: Lipoproteína de baja densidad

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

NADP: Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato

ON: Óxido Nítrico

PUFA: Ácidos grasos polinsaturados

RMN: Resonancia magnética

ROS: Especies reactivas de oxígeno

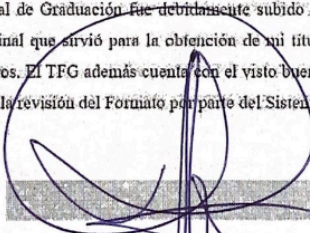
SGLT: Inhibidores de cotransportador sodio y glucosa

SGLT1: Inhibidores de cotransportador sodio y glucosa tipo 1

SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

TAC: Tomografía Axial Computarizada

Autorización de digitalización

 UNIVERSIDAD DE COSTA RICA	SEP Sistema de Estudios de Posgrado
Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.	
Yo, <u>Diana Jiménez Solís</u> , con cédula de identidad <u>304620147</u> en mi condición de autor del TFG titulado <u>Enfermedad cerebrovascular de pequeña vasa como causa de detención cognitiva vascular diagnóstico y tratamiento</u>	
Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI ☒ NO ☐	
*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).	
Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.	
Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kervá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.	
 FIRMA ESTUDIANTE	
Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, padezca como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kervá.	

Autorización de digitalización

	UNIVERSIDAD DE COSTA RICA	SEP Sistema de Estudios de Posgrado
Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.		
Yo, <u>Cynthia Vargas Carante</u> , con cédula de identidad <u>14290531</u> , en mi condición de autor del TFG titulado <u>Intermedial cerebrovascular de pequeño vaso como causa de deterioro cognitivo vascular, diagnóstico y tratamiento</u>		
Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI ☒ NO ☐		
*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).		
Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.		
Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kervá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.		
 FIRMA ESTUDIANTE		
Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kervá.		

Introducción

La ECV de pequeño vaso representa el 25% de los accidentes cerebrovasculares, es un trastorno heterogéneo, que incluye los infartos lacunares, hiperintensidades de sustancia blanca, microhemorragias o atrofia cerebral. Afecta múltiples dominios clínicos, pero el de mayor interés para la presente revisión es el deterioro cognitivo vascular.

El deterioro cognitivo vascular es una condición patológica progresiva de decline de las habilidades mentales superiores, el cual no obedece a un patrón característico neuropsicológico. Afecta, además, la capacidad para realizar actividades diarias y mantener las relaciones sociales. Es ocasionada por el amplio espectro de la enfermedad cerebrovascular, siendo la afectación de pequeño vaso la causa principal en el desarrollo fisiopatológico.

Es importante destacar que la prevalencia del deterioro cognitivo vascular depende del estudio de imagen que se utilice como modalidad diagnóstica, por lo que es posible que ante los avances en técnicas y estudios de imagen los datos epidemiológicos se modifiquen a través del tiempo.

Es una enfermedad con mayor incidencia en países en vías de desarrollo y estratos económicos bajos al no tener acceso o contar con poca disponibilidad de un control médico periódico y preventivo de los factores de riesgo.

En el presente trabajo final de graduación se llevará a cabo una revisión de la literatura sobre el deterioro cognitivo vascular secundaria a ECV de pequeño vaso, con el objetivo de analizar los principales avances en la comprensión de esta enfermedad y los tratamientos disponibles. Se examinarán los diferentes factores de riesgo y las medidas preventivas que se han propuesto, así como las intervenciones terapéuticas actuales y emergentes.

Objetivos

Objetivo general

Desarrollar una propuesta de manejo médico para la ECV de Pequeño Vaso con énfasis en la disminución de la progresión de la patología microvascular y la prevención del Deterioro Cognitivo Vascular.

Objetivos específicos

1. Definir la Enfermedad Cerebrovascular de Pequeño Vaso.
2. Identificar los factores de riesgo de ECV Pequeño vaso en la población adulta mayor.
3. Describir la fisiopatología de la Enfermedad Cerebrovascular de Pequeño Vaso y su implicación en el Deterioro Cognitivo Vascular.
4. Explicar las manifestaciones de ECV de Pequeño Vaso y su diagnóstico mediante estudios de imagen.
5. Explicar el Deterioro Cognitivo Vascular como manifestación de ECV pequeño vaso.
6. Proponer el manejo médico de la ECV de pequeño vaso con énfasis en los factores de riesgo y prevención del Deterioro cognitivo vascular.
7. Describir la evidencia e impacto del uso de nutraceuticos en el manejo de la Enfermedad Cerebrovascular e impacto en la prevención del deterioro cognitivo vascular.

Justificación

El envejecimiento se ha relacionado con diversas patologías, entre ellas las demencias. Se estima que la demencia afectará 150 millones de personas para el año 2050; siendo la segunda causa más frecuente la etiología vascular. Por tanto, mantener la salud vascular y preservar la función cerebral puede mitigar el impacto de la demencia como problema de salud pública, de dependencia e institucionalización en el adulto mayor.

El deterioro cognitivo vascular se refiere a las condiciones en las que la enfermedad cerebrovascular contribuye a la disminución de capacidades mentales. Existen diversos mecanismos y clasificaciones, pero la ECV de pequeño vaso es posiblemente la más prevalente y contribuye al deterioro cognitivo independientemente del accidente cerebrovascular.

Los factores de riesgo tanto del deterioro cognitivo como la enfermedad cerebrovascular se superponen. Hay una fuerte asociación con la edad, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la obesidad y tabaquismo, por lo que el objetivo principal será impactar sobre estos factores e identificar la lesión cerebrovascular asintomática; centrándonos en el manejo preventivo. Así como enfatizar en estilo de vida saludable, el mantenimiento de la actividad cognitiva y la identificación de la evidencia de los nutraceuticos y su impacto terapéutico. Lo principal será identificar a la enfermedad de pequeño vaso como un síndrome cerebrovascular multifactorial y su relación con el deterioro cognitivo como síndrome geriátrico.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica de la Enfermedad Cerebrovascular de Pequeño vaso y Deterioro Cognitivo Vascular a través de bases de datos: Pubmed, Dynamed, Medline, Google académico, Elsevier con las palabras clave “enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso”, “adulto mayor”, “deterioro cognitivo vascular”, “tratamiento de ECV pequeño vaso”, “prevención de ECV de pequeño vaso”, “prevención de deterioro cognitivo vascular”, “nutraceúticos”, en idioma inglés y español, con fecha de publicación en su mayoría entre los años 2010 a 2023. La información priorizada en este documento cuenta con un enfoque en estudios relacionados con el manejo y prevención de los factores de riesgo de ECV de pequeño vaso y deterioro cognitivo, con el objetivo de evaluar la efectividad de las recomendaciones de manejo médico existentes en términos de progresión de ECV y prevención del DCV.

Marco Teórico

1. Definición de la Enfermedad Cerebrovascular de Pequeño Vaso

La enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso ha recibido múltiples terminologías entre ellas Enfermedad de Binswanger's o encefalopatía aterosclerótica subcortical. También ha sido nombrada isquemia subcortical microvascular, desmielinización isquémica, estado lacunar y leucoaraiosis, esta última es la terminología utilizada para denominar la acumulación de hiperintensidades de sustancia blanca (Bir et al., 2021; Rost & Etherton, 2020).

La ECV de pequeño vaso corresponde a una patología vascular heterogénea en la cual la afectación de la microvasculatura ocasiona una vía común para el desarrollo de una amplia gama de manifestaciones clínicas y de neuroimagen. Esta puede ser silente y acumularse de manera paulatina antes de generar compromiso sintomático agudo o crónico y representa aproximadamente el 25% de los accidentes vasculares isquémicos.

La ECV de pequeño vaso de manera general se define como la afectación de los vasos sanguíneos de pequeño calibre del cerebro incluyendo los vasos perforantes, capilares y vénulas. Este sistema vascular es el responsable de la homeostasis cerebral, metabolismo e irrigación de estructuras profundas y superficiales incluyendo la vasa vasorum y vasa nervorum. Los vasos perforantes tienen pocas ramas colaterales por lo que la oclusión de un solo vaso puede ocasionar infartos lacunares. Además, los vasos penetrantes que irrigan la sustancia blanca subcortical profunda son más susceptibles a los cambios hemodinámicos al tener una baja presión de perfusión.

La microcirculación funciona como un sistema de transición con la barrera hematoencefálica y es fundamental como mecanismo de adaptación cerebral (Bir et al., 2021; Clancy et al., 2021; Iadecola et al., 2019; Rost & Etherton, 2020).

La patología de pequeño vaso afecta sustancia gris y blanca causando una amplia variedad fenotípica. Clínicamente, se manifiesta como infartos lacunares,

hemorragias intraparenquimatosas y a nivel de neuroimagen como hiperintensidades de sustancia blanca, microhemorragias cerebrales, aumento de los espacios perivasculares, microinfartos corticales y atrofia cerebral (Clancy et al., 2021; Rost & Etherton, 2020). Es importante señalar que no todos los infartos lacunares se deben a la patología de pequeño vaso (Kleindorfer et al., 2021^a). En el caso del infarto atribuible a la enfermedad de pequeño vaso, este se define como lesiones subcorticales menores de 1.5 cm de diámetro que se observan en estudios de imagen en ausencia de un infarto cortical simultáneo (Kleindorfer et al., 2021^a). Las hiperintensidades de sustancia blanca se producen debido a cambios en las arteriolas y vasos perforantes como resultado de la hipertensión crónica, lo que causa hipoperfusión (Rost & Etherton, 2020).

2. Identificación de factores de riesgo de ECV Pequeño Vaso en la población adulta mayor como causa de deterioro cognitivo.

Para comprender mejor los factores de riesgo, se pueden clasificar en dos grupos: los que aumentan la probabilidad de enfermedad cerebrovascular y los que contribuyen al deterioro cognitivo y demencia. Sin embargo, es importante tener en cuenta que ambos grupos tienen una asociación entre sí. De hecho, se ha demostrado que la enfermedad vascular cerebral en todas sus formas es tanto un factor de riesgo como un factor patogénico de la demencia vascular (Iadecola, 2017).

2.1 Factores de riesgo de ECV de Pequeño Vaso

En la literatura, se han descrito la edad y la hipertensión arterial como los dos principales factores de riesgo de la ECV de pequeño vaso esporádica. Además, los factores de riesgo cardiovascular, como la diabetes mellitus tipo 2, la dislipidemia, el tabaquismo y la obesidad, también se consideran factores de riesgo compartidos.

En la presente revisión se abarcarán factores propios del ictus isquémico entre ellos la fibrilación atrial, la enfermedad arterial intracraneal, y otras como la hiperhomocisteinemia. El envejecimiento es el factor de riesgo más importante en el desarrollo de la enfermedad de pequeño vaso al causar la pérdida de elasticidad arterial. Este hecho provoca una reducción de la distensibilidad de las arterias debido a la alteración mecánica de las paredes de los vasos pequeños.

La rigidez arterial se manifiesta como la pérdida de la autorregulación de flujo cerebral y como consecuencia, el cerebro es susceptible a la hipotensión, ocasionando isquemia cuando la presión arterial sistémica cae por debajo del umbral de mantenimiento de perfusión cerebral (Moretti & Peinkhofer, 2019). Por tanto, los estudios han documentado el aumento considerable de las hiperintensidades de sustancia blanca después de los 64 años en comparación con población menor de 55 años, incrementando de un 11% a 21% (Clancy et al., 2021).

La hipertensión arterial definida como la presión arterial superior 130/80 mmhg (variable según la literatura evaluada), afecta aproximadamente el 75% de los pacientes mayores de 65 años. Corresponde uno de los factores de riesgo fundamentales en el desarrollo de la patología vascular de pequeño vaso, al estar directamente implicada en la patogenia de la arteriolosclerosis y la lipohialinosis. A lo largo de los años se ha establecido como un factor de riesgo modificable gracias a las múltiples posibilidades terapéuticas (Clancy et al., 2021; Markus et al., 2022; Zanon Zotin et al., 2021).

En la actualidad, se tiene conocimiento que tanto la hipertensión arterial de la mediana edad como la de la vejez están relacionadas con cambios estructurales cerebrales, como las hiperintensidades de la sustancia blanca, la atrofia cerebral y la progresión de las lesiones de sustancia blanca (Zanon Zotin et al., 2021).

Con respecto a la DM2 se ha descrito su estrecha relación con el daño en la microvasculatura, además, corresponde a un modelo de envejecimiento acelerado. De los mecanismos propuestos es que la hiperglicemia causa una hiperactividad en

la vía de los polioles y esto podría contribuir a la aterosclerosis diabética. Es decir, el estado de hiperglicemia causa daño celular al promover productos finales de glicación avanzada, y la activación de la proteína C quinasa a través de la vía de los polioles.

Esta vía consume NADP (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato), lo cual reduce la actividad del óxido nítrico sintasa endotelial. Esto disminuye la síntesis de ON causando disfunción endotelial (Umemura et al., 2017). Se ha documentado que los infartos lacunares son más frecuentes en pacientes con DM2. Sin embargo, no existe una asociación tan clara con la isquemia silente y las hiperintensidades de sustancia blanca (Umemura et al., 2017).

Es importante destacar que la vía de los polioles vinculada con la enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso también está implicada en la retinopatía diabética, al tener ambas una estructura vascular similar. Por lo que estudios han identificado que la afectación de la microvasculatura de la retina está relacionada con los infartos lacunares, hiperintensidades de sustancia blanca y microhemorragias cerebrales. Por esta razón, la retinopatía diabética podría ser un marcador de enfermedad microvascular de SNC (Umemura et al., 2017).

Otro de los factores de riesgo implicados es la estenosis intracraneal de etiología aterosclerótica, la cual está estrechamente relacionada con el envejecimiento y la dislipidemia. Los mecanismos fisiopatológicos de la estenosis intracraneal guardan similitud con las otras arterias y es ocasionada, principalmente por la acumulación de lipoproteínas que se oxidan, de este modo, producen la placa de ateroma. Cabe destacar que a nivel intracraneal los mecanismos adaptativos y de compensación arterial son menores a diferencia de la aterosclerosis del territorio coronario, donde existe compensación de remodelado y circulación colateral, en consecuencia, existe mayor riesgo de isquemia a nivel cerebral (Gutiérrez et al., 2022).

La estenosis aterosclerótica intracraneal puede ser asintomática aumentando el riesgo de isquemia silente y con ello el deterioro cognitivo, se ha relacionado con la demencia independientemente del ictus isquémico. Los casos graves de

enfermedad intracraneal aterosclerótica definidos como el compromiso de varios territorios vasculares o la estenosis mayor del 50%, tienen más riesgo de progresión a demencia. Los pacientes con estenosis intracraneal sintomática tienen altas tasas de recurrencia de eventos cerebrovasculares isquémicos comparativamente con los asintomáticos (Gutiérrez et al., 2022).

Otro factor de riesgo descrito en la ECV de pequeño vaso es la Fibrilación atrial, la cual está implicada en 1 de cada 8 pacientes con eventos cerebrovasculares isquémicos. La FA (Fibrilación atrial) es el trastorno del ritmo más frecuente en la población adulta mayor y se ha descrito el envejecimiento como un factor de riesgo independiente para su aparición. Los eventos cardioembólicos son la causa principal del desarrollo de lesiones isquémicas predominante de gran vaso. Sin embargo, también se ha descrito la variabilidad de la frecuencia cardíaca como otro mecanismo de isquemia silente y su contribución a la enfermedad microvascular (Zathar et al, 2019, Schwamm et al., 2023).

Un factor causal de enfermedad vascular es la hiperhomocisteinemia, definida como el valor sérico de homocisteína superior a 15 $\mu\text{mol/L}$. Se ha descrito como un factor de riesgo independiente para infarto lacunar e hiperintensidades de sustancia blanca e incluso se correlaciona con la severidad de estas lesiones medidas por la escala Fazekas. La hiperhomocisteinemia se encuentra presente en aproximadamente el 60% de la población que padece enfermedad vascular (Cao et al., 2021).

Los niveles altos de homocisteína pueden ocasionar daño en la microvasculatura mediante mecanismos de disfunción endotelial, formación de placa aterosclerótica, estrés oxidativo, agotamiento de óxido nítrico y enzimas antioxidantes (Cao et al., 2021, Li et al., 2021). Otro de los mecanismos descritos por los cuales la hiperhomocisteinemia aumenta el riesgo de ECV de pequeño vaso es la inflamación, aun no se conoce el mecanismo exacto, pero se han evidenciado niveles altos de citoquinas y relación de los niveles elevados de Proteína C reactiva (PCR) en pacientes con hiperhomocisteinemia. Es conocido el papel de la PCR en

la formación de las placas de ateroma, daño endotelial y estrés oxidativo, e induce la producción de IL-6 por las células de musculo liso vascular (Cao et al., 2021).

La hiperhomocisteinemia tiene efecto neurotóxico, al ser un agonista de los receptores de N-metil-D-aspartato, lo cual promueve o la formación de especies reactivas de oxígeno e inducir fallas sinápticas en el tejido cerebral. Algunos estudios experimentales han documentado que la lesión isquémica posterior a un ictus tiende a extenderse en el contexto de niveles aumentados de homocisteína, se cree que es dado por el aumento de permeabilidad de la barrera hematoencefálica (Poddar, 2020).

La homocisteína puede elevarse por diversos factores, tales como el consumo de alcohol, tabaco y café, el sedentarismo y el envejecimiento, principalmente por problemas de malabsorción, el uso de ciertos fármacos como la metformina, y comorbilidades renales o hepáticas. En su mayoría, los déficits nutricionales asociados con la elevación de la homocisteína se relacionan con la depleción de vitaminas del complejo B (B2, B6, B9 y B12) (Cao et al., 2021; Li et al., 2021; Poddar, 2020).

Además, los trastornos del sueño se han relacionado con la atrofia cerebral, y aunque su relación con la enfermedad cerebrovascular no está clara, algunos trastornos como la apnea obstructiva del sueño aumentan el riesgo cardiovascular y de ECV de pequeño vaso, isquemia silente y lesiones de sustancia blanca. Sin embargo, es importante señalar que los trastornos del sueño escapan del objetivo de esta revisión (Clancy et al., 2021).

2.2 Factores de riesgo de Demencia Vascular

Al igual que en la ECV de pequeño vaso la edad es el principal factor de riesgo de demencia, ya que el envejecimiento aumenta el riesgo de neurodegeneración, fallos en los mecanismos protectores y de autofagia cerebral. Existe asociación con el depósito progresivo de amiloide β en la capa media y adventicia de la

microvasculatura cerebral, lo que se conoce como angiopatía amiloide esporádica (Markus et al., 2022). La angiopatía amiloide es un factor de riesgo para ECV hemorrágico más que patología de pequeño vaso. Sin embargo, tiene asociación con deterioro cognitivo en ausencia de hemorragia intraparenquimatosa (Graff-Radford, 2019).

La hipertensión arterial como factor contribuyente por sí solo de demencia en la vejez no está claro, pero parece estar mediado por la enfermedad vascular y la neurodegeneración con el depósito de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares. Se cree que la HTA puede contribuir al Deterioro cognitivo vascular, ya que la variabilidad de presiones que se presenta con el envejecimiento conlleva a lesiones vasculares por hipoperfusión cerebral. Esto se explica debido a la tendencia al descenso de las cifras tensionales en la vejez, demostrando así su relación final con la enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso (Zanon Zotin et al., 2021).

Los estados de hiperglucemia deterioran la estructura microvascular del cerebro causando una remodelación neurovascular, que incluye pérdida de la integridad endotelial, engrosamiento de la membrana basal, pérdida de mielina y neuronas, alteración de astrocitos y pericitos. Tales cambios estructurales están asociados con el deterioro cognitivo. Por lo que la DM2 incrementa el riesgo de fallos de memoria con el envejecimiento mediado por la alta carga de enfermedad vascular, inflamación y estrés oxidativo (Pawlos et al., 2021).

Asimismo, las hipoglicemias están estrechamente relacionadas con los fallos cognitivos. También se ha descrito la relación de la DM2 con el aumento de los síntomas depresivos. Es conocido que la depresión constituye un factor de relevancia en la demencia vascular al ser una enfermedad inflamatoria crónica. De los mecanismos relacionados con la depresión y el deterioro cognitivo vascular se describen la disfunción autonómica, la activación plaquetaria y la disfunción endotelial (Clancy et al., 2021; Iadecola et al., 2019; Zanon Zotin et al., 2021) (Gorelick et al., 2011).

En cuanto a la dislipidemia y el tabaquismo son factores de riesgo cardiovascular ampliamente conocidos. Fumar aumenta la carga de lesiones de sustancia blanca y daño neuronal mediados por el estrés oxidativo y la inflamación. Otro mecanismo posible es la estimulación de las vías colinérgicas cerebrales por efecto de la nicotina. (Gorelick et al,2011). Por otra parte, la dislipidemia se ha relacionado con el depósito de amiloide y proteína TAU en la vejez, lo que causa neurodegeneración.

Aunque hay estudios que han descrito que la dislipidemia es un factor de riesgo mayor para enfermedad de Alzheimer que de demencia de tipo vascular, es un hecho que la dislipidemia corresponde a un factor estrechamente relacionado con la enfermedad cerebrovascular (Zanon Zotin et al., 2021). Incluso la peroxidación lipídica ocasionada por el depósito de LDL induce estrés oxidativo. Esto influye en la permeabilidad de la membrana neuronal y lleva a la disfunción celular. Este es otro mecanismo potencial que explicaría la relación de la dislipidemia en el desarrollo de DCV (Appleton et al., 2017; Beltrán Romero et al., 2021). Además, los estados de inflamación crónica de bajo grado como la obesidad en la adultez, también están asociados al deterioro cognitivo (Zotin et al., 2021).

La fibrilación atrial mencionada como factor de riesgo de ECV, además de aumentar el riesgo de deterioro cognitivo mediado por los eventos cardioembólicos e isquemia silente, se ha relacionado con el deterioro cognitivo por vías distintas. Se ha propuesto que la variabilidad tanto de la frecuencia cardíaca como del ritmo ocasionan hipoperfusión cerebral intermitente, aumentando la probabilidad de fallos cognitivos (Zathar et al, 2019).

Tabla 1. Factores de riesgo para ECV

Factores de riesgo no modificables	Edad, factores genéticos
Estilos de vida	Tabaquismo Obesidad Dieta Sedentarismo Homocisteína
Factores de riesgo fisiológicos	HTA DM2 Dislipidemia Inflamación
Enfermedad vascular concomitante	Enfermedad carotídea Enfermedad aterosclerótica intracraneal FA

(Iadecola et al., 2019).

3. Neurofisiopatología de la enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso y su implicación en el deterioro cognitivo

Varios mecanismos biológicos podrían relacionar la enfermedad vascular con el deterioro cognitivo. Históricamente, el síndrome demencial de tipo vascular se asociaba a infartos de grandes vasos; sin embargo, las enfermedades de vasos pequeños también pueden provocar deterioro cognitivo y demencia. Las células cerebrales desempeñan un papel fundamental en el desarrollo, el mantenimiento y la función del cerebro. Nace entonces el concepto de unidad neurovascular que determina la relación entre las células cerebrales y su vasculatura, sus interacciones funcionales y su reacción a las lesiones las cuales se explicarán en este apartado (Philip B, Gorelick MD et al., 2011). Primero, es importante recordar que, el cerebro

está irrigado por una red vascular, que se origina de las grandes arterias cerebrales, las cuales se extienden por toda la superficie cerebral. De esta manera, forma así una red que penetra hacia el parénquima cerebral, conocidas como arterias penetrantes (Shih et al., 2013).

A nivel de la base del cerebro, los vasos penetrantes pueden surgir directamente del polígono Willis y de las ramas proximales las cuales ascienden para irrigar los ganglios basales. A diferencia de los vasos piales y capilares, los vasos penetrantes tienen pocas ramas colaterales, por lo que la oclusión de un solo vaso es suficiente para causar pequeñas lesiones isquémicas, lo cual forma así los llamados infartos lacunares (Philip B. Gorelick MD et al., 2011; Shih et al., 2013).

Además, la sustancia blanca subcortical profunda está irrigada por arterias penetrantes largas. En esta zona la presión de perfusión suele ser baja, por lo que genera vulnerabilidad a los cambios hemodinámicos. Lo que termina de confirmar que el flujo sanguíneo cerebral tiene un componente vital y siempre debe de estar regulado para satisfacer las demandas de las células cerebrales, y, al mismo tiempo, generar los ajustes necesarios a los cambios de presión que se puedan presentar. Dentro de los componentes más importantes, también se encuentran las células endoteliales. Estas presentan un papel fundamental en la regulación del tono vasomotor mediante la liberación de moléculas vasoactivas, como el potente vasodilatador óxido nítrico (Iadecola et al., 2019; Philip B. Gorelick MD et al., 2011).

Se describe también que tanto las arterias como las arteriolas tienen la capacidad de autorregulación, las cuales les permiten ya sea dilatarse como contraerse según como se comporte la presión intravascular; así, mantiene presiones sistémicas constantes (Neil Granger et al., 2010; Philip B. Gorelick MD et al., 2011).

La hiperemia funcional sirve para adaptar el aporte del flujo sanguíneo a las necesidades energéticas del cerebro y para eliminar los residuos metabólicos,

manteniendo la homeostasis metabólica cerebral. Dado que el cerebro carece de reservas energéticas, 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 (Philip B. Gorelick MD et al., 2011).

Ahora bien, una vez que hemos comprendido el funcionamiento normal, se puede entender que la presencia de los diferentes factores de riesgo mencionados generarán cambios a nivel vascular, tanto metabólicos como estructurales, que modificarán la respuesta de compensación del organismo.

3.1 Cambios estructurales

Los cambios estructurales en los pequeños vasos representan una de las bases fundamentales en la fisiopatología de la enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso, incluyendo los vasos piales, las arterias pequeñas penetrantes, las arteriolas intraparenquimatosas, los espacios perivasculares, los astrocitos, y las venas y vénulas cerebrales. Estos cambios contribuyen a la formación de un estado crónico de isquemia e hipoxia, lo cual es una de las causas más importantes en la formación de la enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso (Bir et al., 2021; Moretti & Caruso, 2020a).

La hipertensión, DM2, dislipidemia, tabaquismo y envejecimiento ya mencionados en el capítulo dos, se han identificado como importantes factores de riesgo para la formación de arteriosclerosis, un proceso patológico caracterizado por cambios estructurales en la pared vascular que pueden tener un impacto significativo en la regulación del flujo sanguíneo cerebral. La arteriosclerosis generada se asocia con la pérdida de elasticidad y rigidez de las paredes vasculares.

Dentro de los cambios histológicos ocasionados por la arteriosclerosis, se describen dos tipos, la arteriosclerosis hiperplásica y la arteriosclerosis hialina. La hiperplasia es la lesión más frecuente. Dada, principalmente, por el estado crónico de hipertensión. Hay hipertrofia del músculo liso en la media, crecimiento de nuevas células en la íntima y el depósito de colágeno que sustituye progresivamente a las

células musculares y oblitera gravemente la luz. Por otra parte, en la esclerosis hialina, la pared del vaso se espesa con colágeno, mediante un depósito progresivo de material hialino a lo largo de toda la circunferencia del vaso extendiéndose por la capa media. El material hialino es consecuencia del escape de las proteínas plasmáticas a través del endotelio, y del incremento de los componentes de la membrana basal por parte de las células del músculo liso.

De este modo, esto resulta en la pérdida de autorregulación del tono a nivel del vaso, lo cual reduce el FSC y ocasiona el daño microvascular; generando así el daño a las unidades funcionales compuestas por neuronas, células endoteliales, astrocitos y pericitos (unidades neurovasculares) (Moretti & Caruso, 2020a). Secundario a esto, se produce una cascada de eventos seguidos de inflamación, edema, engrosamiento, remodelación de la pared vascular, estrechamiento luminal y formación de trombosis en la microvasculatura cerebral, esto genera un estado de hipoperfusión e hipoxia secundaria.

Además, se han identificado los espacios perivasculares (EPV) como potenciales contribuyentes en el desarrollo de un estado crónico de hipoperfusión. Aunque su papel fisiopatológico, función e interacción con la microcirculación cerebral aún no se ha establecido de forma concluyente, se reconoce que los EPV forman una red de espacios alrededor de los vasos cerebrales. Estos actúan como un canal para el transporte del líquido cefalorraquídeo (LCR) y líquido intersticial, así como para la eliminación de solutos y catabolitos del cerebro (Iadecola, 2017; Moretti & Caruso, 2020a). El compartimiento perivascular contiene varios tipos de células, como macrófagos perivasculares, células piales, mastocitos, fibras nerviosas y fibras de colágeno (Iadecola, 2017).

En la enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso uno de los puntos más distintivos es el agrandamiento de dichos espacios, debido a un proceso obstructivo dado por catabolitos, proteínas y restos celulares. Además, se observa la obstrucción de las venas peri-ventriculares profundas, así como la ruptura de la barrera hematoencefálica. La combinación de estos factores resulta en la fuga de

líquido y células plasmáticas, lo cual puede potenciar la inflamación perivascular y las cascadas inflamatorias y obstructivas (Abbott et al., 2018; Moretti & Caruso, 2020b).

Por lo tanto, la relación documentada entre los EPV y ECV pequeño vaso se basa en la reactividad cerebrovascular alterada. Esto produce un cambio en el flujo sanguíneo cerebral en respuesta a estímulos vasoactivos, disfunción de la barrera hematoencefálica y la inflamación perivascular (Moretti & Caruso, 2020a).

3.2 Hipoperfusión y neuro inflamación

Está bien documentado que la isquemia global transitoria es suficiente para el inicio del sufrimiento precoz de los espacios perineurales, sustancia blanca, cápsula interna y externa (Moretti & Caruso, 2020a). Además, se ha demostrado que la isquemia induce una activación de la microglia, que inicia en el hipocampo y, posteriormente, se activa a nivel de sustancia blanca y tálamo (Furukawa et al., 2014). Se cree que esta activación microglial está implicada en la progresión patológica del tejido isquémico. Sin embargo, la función de la microglia activada en los eventos isquémicos sigue sin comprenderse del todo.

Se describe una activación secuencial de la microglia en dos pasos: el primero, dependiente principalmente de la activación de receptores tipo M1, con la producción de especies oxidativas, citocinas proinflamatorias y cascadas lisosomales, poco después, se produce una activación M2, que parece ser reparadora y bloqueadora de la cascada de acontecimientos inflamatorios. Se ha supuesto que cuando el evento isquémico no es agudo, sino que hay isquemia crónica, como en la ECV de pequeño vaso, hay una preponderancia de la activación M1, con una mínima acción M2. La isquemia crónica determina una degeneración severa de los oligodendrocitos; poco después, provoca la activación microglial y se asocia además con un aumento de los procesos de apoptosis (Czeh et al., 2011; Furukawa et al., 2014; Moretti & Caruso, 2020a; Zhang, 2019).

Los astrocitos reaccionan a la isquemia crónica según la duración y severidad. En el periodo isquémico temprano, los astrocitos responden con una proliferación notable, pero en caso de hipoperfusión persistente, inicia su proceso de degeneración y ,posteriormente, muerte. Se ha propuesto que tanto los oligodendrocitos, los astrocitos como las células vasculares y perivasculares actúan en respuesta a la modificación del cambio metabólico de las neuronas. Esto posiblemente a través de la señalización del glutamato, así como la producción de óxido nítrico, con la liberación de sustancias vasoactivas, como los prostanoïdes que contribuyen a la regulación del flujo sanguíneo. Por tanto, modifican la permeabilidad capilar y reorganización de las redes vasculares después de una lesión cerebral.

Sin embargo, ante el estímulo persistente de hipoperfusión, se pierde el balance, por lo que se interfiere en el proceso de autorregulación del flujo sanguíneo , reparación, permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo que conduce ,eventualmente, a muerte celular (Moretti & Caruso, 2020a; Philip B. Gorelick MD et al., 2011).

3.3 Rol colinérgico en la enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso

Se han planteado muchas hipótesis para una posible explicación del rol colinérgico, empezando por una respuesta colinérgica alterada a la inflamación, que es una constante que se observa en un estado isquémico crónico (Liu et al., 2017; Wallin et al., 2003). Se ha demostrado que existe un nivel reducido de acetilcolina (Ach), con una pérdida de hasta un 40% de neuronas colinérgicas en pacientes con demencia vascular tanto en las áreas corticales como en hipocampo, cuerpo estriado el líquido cefalorraquídeo (Moretti & Caruso, 2020a).

El estado de disminución colinérgica, ocasiona una relajación menos eficaz del endotelio, debido a la alteración del óxido nítrico sintasa y a la pérdida de eficacia de las interneuronas. Esto, junto con un estado proinflamatorio generado por el mismo estado de isquemia ,contribuye a alteraciones en la vaso- regulación. Esta

cascada patológica de acontecimientos descritos genera entonces en última instancia, una disminución del tono vascular, con afectación de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, pérdida del remodelado vascular interno y cambios vasculares (como lo son la disminución de las respuestas vasculares adaptativas ,disminución del acoplamiento neurovascular y del sistema de autorregulación) .Como resultado se da un estado de hipoperfusión crónica, lo que contribuye a la muerte neuronal (Q. Liu et al., 2017; Moretti & Caruso, 2020a; Wallin et al., 2003).

3.4 Hipoperfusión, hipoxia crónica, estrés oxidativo y respuesta cerebral

La hipoperfusión cerebral crónica se ha identificado como una de las condiciones iniciales importantes en el desarrollo de la disfunción cognitiva. Se ha descubierto que el metabolismo energético alterado, la activación glial, la apoptosis, el estrés oxidativo, el daño neuronal y las lesiones de la sustancia blanca causadas por la hipoperfusión cerebral contribuyen a los mecanismos fisiopatológicos que conducen al deterioro cognitivo. La hipoxemia, además de la hipoperfusión, exacerba el daño cerebral isquémico y se asocia a lesiones más graves de la sustancia blanca (Moretti & Caruso, 2020a).

Se describe que hasta el 20% del gasto cardíaco se dedica a satisfacer las demandas energéticas del cerebro (Attwell et al., 2010). La vasculatura cerebral posee mecanismos bien desarrollados que permiten que el flujo sanguíneo cerebral permanezca constante durante las fluctuaciones de la presión arterial. Además, satisface las mayores demandas de nutrientes cuando aumenta la actividad cerebral local, con el fin de suministrar estos nutrientes de forma eficaz y proteger el cerebro de la hipoperfusión y el daño isquémico.

En la enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso se deteriora de forma significativa la capacidad de la vasculatura cerebral para satisfacer estas demandas debido a cambios estructurales y funcionales. Esto da lugar a lesiones cerebrales, deterioro cognitivo y demencia. Las respuestas vasoconstrictoras y vasodilatadoras cerebrales son mecanismos fundamentales por los que se mantiene el flujo

sanguíneo cerebral como ya se ha mencionado (Jackman & Iadecola, 2015; Moretti & Caruso, 2020a).

En la ECV, esta hipoperfusión crónica provoca una disminución del flujo sanguíneo cerebral, hipoxia, estrés oxidativo y desencadena respuestas inflamatorias, lo que conduce a una condición de hipoperfusión. Las lesiones inducidas se expresan en su mayoría en la sustancia blanca, especialmente en la zona periventricular, los ganglios basales y el hipocampo. El estrés oxidativo inducido por la hipoxia conduce a disfunción mitocondrial, daño neuronal y apoptosis a través de la vía del óxido nítrico sintetasa. Así, este influye en el control vascular, alterando tanto las respuestas vasoconstrictoras como las vasodilatadoras en vasos cerebrales aislados. Se sabe que la hipoxia crónica influye en la modulación de la respuesta contráctil por el óxido nítrico (Moretti & Caruso, 2020a).

Se ha descrito que la disminución de oxígeno induce el factor inducible por hipoxia-1 α (que se describe que interviene en la respuesta neuro inflamatoria). Lo que tiene como consecuencia directa la hiperproducción de radicales libres y proteasas, la alteración de la barrera hematoencefálica, el edema vasogénico y el daño de la mielina. Todos estos efectos pueden provocar daños en la sustancia blanca y deterioro cognitivo vascular (Moretti & Caruso, 2020a).

El estrés oxidativo inducido por la hipoxia conduce entonces a disfunción mitocondrial, daño neuronal y apoptosis; promueve una liberación de especies reactivas de oxígeno y radicales libres. Se genera un desequilibrio de la proporción de antioxidantes y especies reactivas de oxígeno, lo que provoca un daño evidente en las células endoteliales, gliales y neuronales de los vasos. Esto favorece un desacoplamiento neurovascular y una reducción global del flujo sanguíneo cerebral. El exceso de especies reactivas del oxígeno altera aún más la función mitocondrial y, por tanto, induce a más estados de hipoxia y estrés oxidativo (Moretti & Caruso, 2020a).

Todos los tipos de células vasculares pueden generar ROS, incluidas las células endoteliales, las células musculares lisas, los fibroblastos, los adipocitos

perivasculares y la lesión isquémica mediada por ROS deriva de la actividad de las NADPH oxidasas, expresadas en varios tipos de células del cerebro. La hipoxia y las ROS en conjunto inducen una angiogénesis patológica que favorece los procesos aterogénicos al aumentar tanto la infiltración de macrófagos como el engrosamiento de la pared de los vasos sanguíneos. Esto se promueve por influencia directa de los metabolitos de la oxidación lipídica, que se generan y acumulan en el plasma y en la pared vascular (Ushio-Fukai & Alexander, 2004).

Las especies reactivas del oxígeno que se producen durante la fosforilación oxidativa mitocondrial también se asocian a daños en el ADN, los lípidos y las proteínas. La acumulación de mutaciones en el ADN mitocondrial induce un deterioro de la función mitocondrial. Tanto las mutaciones en el ADN mitocondrial como el estrés oxidativo contribuyen al envejecimiento neuronal y a la neurodegeneración. Todos esos cambios contribuyen a la pérdida neuronal (Moretti & Caruso, 2020b).

El ciclo de estrés oxidativo, disfunción endotelial y microvascular e inflamación agrava el daño cerebral. La interacción entre el estrés oxidativo y la inflamación desregula principalmente la unidad neurovascular, lo que provoca una mayor alteración de la barrera hematoencefálica, edema, desacoplamiento neurovascular y daño neuronal (Moretti & Caruso, 2020b; Philip B. Gorelick MD et al., 2011). Debido a estos hallazgos, se han planteado el uso de antioxidantes como posibles estrategias de tratamiento de la ECV, las cuales podrían figurar como herramientas dirigidas a los efectos antioxidantes del endotelio de los vasos cerebrales pequeños, los cuales se describirán más adelante.

Si cabe destacar que tres de las clases de fármacos más eficaces y frecuentemente prescritos para el tratamiento de los factores de riesgo vascular han demostrado inhibir las NADPH oxidasas. De este modo, reduce el estrés oxidativo: los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los antagonistas del receptor de angiotensina II y las estatinas, los cuales; estos se describirán posteriormente (Moretti & Caruso, 2020b).

4. Manifestaciones de ECV de pequeño vaso y su diagnóstico mediante estudios de imagen

La detección de la enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso se fundamenta principalmente en la realización de estudios de neuroimagen. Entre las técnicas que pueden emplearse, se encuentra la tomografía, la cual puede documentar la extensión de la enfermedad dependiendo del caso. No obstante, se considera que la resonancia magnética es el método de elección por su alta sensibilidad y especificidad. De este modo, es considerado el estándar de oro para el diagnóstico de esta patología (Bir et al., 2021; Graff-Radford, 2019; Van Der Flier et al., 2018).

Numerosas técnicas de resonancia magnética permiten la visualización de la profundidad del tejido cerebral y el estado de los vasos, la misma juega un papel esencial en el diagnóstico y la caracterización del espectro de la enfermedad. Existe un consenso internacional donde se proponen términos estandarizados para los diferentes hallazgos y características de la enfermedad de pequeño vaso en resonancia magnética (RMN). Al utilizar las diferentes técnicas en RMN se pueden describir diferentes manifestaciones de la ECV de pequeño vaso, las cuales se irán desarrollando una a una.

4.1 Infartos lacunares agudos, crónicos y subcorticales pequeños

La ECV de pequeño vaso se puede manifestar de varias maneras, ya sea de forma silente, deterioro cognitivo, alteraciones anímicas y conductuales, déficit motor, epilepsia y trastornos de movimiento en forma de parkinsonismo vascular. Dicha presentación va a depender de factores tales como, la localización de las lesiones, el número de las lesiones, la presencia de neurodegeneración cerebral simultánea y reserva cognitiva de la persona afectada.

Los infartos subcorticales se describen como lesiones pequeñas menores de 15 mm de diámetro y los infartos lacunares pueden llegar a medir hasta 20 mm. La localización más frecuente suele ser a nivel de sustancia gris profunda, ganglios basales o tálamo, motivo por el cual estos son llamados subcorticales, existen

también otras lesiones documentadas a nivel de sustancia blanca, tallo cerebral y cerebelo. Se suele atribuir a una anomalía en una única arteria perforante profunda pequeña (o lenticuloestriada) (Chen et al., 2019).

En la RMN, un infarto lacunar agudo se muestra hiperintenso en las imágenes ponderadas por difusión (DWI), hipointenso en un mapa de coeficiente de difusión, hiperintenso en las imágenes ponderadas en T2 y FLAIR, e hipointenso en T1 (Graff-Radford, 2019; Rost & Etherton, 2020). Se debe tener en cuenta que incluso con imágenes sensibles como la DWI, alrededor del 30% de los pacientes con ECV clínicamente definida no muestran ningún cambio isquémico reciente en la RMN. Por lo tanto, una DWI/MRI negativa no puede excluir el diagnóstico de ECV y de ahí la importancia de dar seguimiento y control a los factores de riesgo (Chen et al., 2019).

Clínicamente, los síntomas lacunares se pueden presentar como: hemiparesia motora pura, ictus sensorial puro, ictus sensitivo-motor, hemiparesia atáxica y disartria-mano torpe, u ocasionalmente detectarse como infarto silente en la RMN. Estos infartos silentes, conocidos como lacunares asintomáticos, presentan una señal DWI positiva que rara vez se describe en la literatura y no se les suele dar la misma importancia, ya que no es fácilmente reconocida por pacientes y médicos debido a la ausencia de déficits neurológicos (Rodríguez y Rodríguez, 2015).

Adicional a los síndromes lacunares típicos mencionados, existen los síndromes lacunares atípicos, que se manifiestan con disartria y paresia facial. En comparación con los síndromes lacunares típicos, los atípicos parecen tener mejor pronóstico y aproximadamente una cuarta parte de los casos no presentan trastornos neurológicos (Rodríguez y Rodríguez, 2015). También se describe como síntoma del evento isquémico lacunar, el trastorno neuropsicológico, manifestado como deterioro cognitivo, generalmente caracterizado por el deterioro a nivel de funciones ejecutivas (Chen et al., 2019).

4.2 Hiperintensidades de sustancia blanca o leucoaraiosis

El término hiperintensidades de la sustancia blanca se refiere al aspecto radiográfico de la patología microvascular difusa, en gran parte simétrica, que se describe específicamente en la distribución supratentorial bihemisférica en la RMN en T2 y FLAIR. Se ha reportado que la hiperintensidad de la sustancia blanca es una de las características mejor representadas del espectro de neuroimagen de la enfermedad de vasos pequeños. Es un biomarcador validado, así como un factor de riesgo establecido para el desarrollo de ictus, hemorragia intraparenquimatosa, deterioro cognitivo vascular, mortalidad y discapacidad funcional (Rost & Etherton, 2020).

Clínicamente, las hiperintensidades de origen vascular se suelen clasificar en hiperintensidad periventricular (HPV) e hiperintensidad profunda de la sustancia blanca (HPSB). Esto, según la escala de clasificación de Fazekas, que se aplica ampliamente para la evaluación visual de la gravedad de la hiperintensidad de la sustancia blanca. Además, la correlación histopatológica de las hiperintensidades de la sustancia blanca varía según la topografía. Se incluyen áreas de desmielinización con congestión venosa resultante de colagenosis venosa periventricular no inflamatoria, gliosis subependimaria de leve a moderada, y discontinuidad del revestimiento ependimario (no isquémica) en las hiperintensidades de sustancia blanca periventricular.

También se puede describir la pérdida progresiva de mielina, evolución fibroglialinótica de las arteriolas, aparición de espacios perivasculares dilatados y, en última instancia, pérdida axonal y gliosis reactiva en las hiperintensidades de sustancia blanca profunda (Doubal et al., 2010a). Los mecanismos subyacentes de los procesos que conducen a la formación de las hiperintensidades se han investigado por mucho tiempo. La hipótesis más consolidada se centra en los orígenes isquémicos de las hiperintensidades de la sustancia blanca y está

respaldada por los hallazgos de los estudios de correlación patológico-radiográfica, y resultan de una hipoperfusión cerebral sistémica o focal (Chen et al., 2019).

También, se afirma que la hiperintensidad profunda de la sustancia blanca está asociada a los cambios patológicos en las arteriolas terminales territoriales (como las lenticuloestriadas o las talamo-perforantes). Estas son susceptibles a los efectos de la hipertensión crónica, la hipoperfusión y otros estados patológicos intrínsecos de los vasos pequeños que conducen a infartos lacunares, hemorragias intraparenquimatosas profundas y cambios isquémicos difusos. Lo que da como resultado una pérdida de integridad estructural de la sustancia blanca, tanto a nivel microscópico (a menudo observada con técnicas avanzadas de RM de difusión) como macroscópico (tardío, a menudo irreversible, visible en secuencias T2/FLAIR), produciendo hiperintensidades peri ventriculares en la sustancia blanca profunda (Chen et al., 2019).

Una carga preexistente de hiperintensidades de la sustancia blanca se asocia con la pérdida de integridad estructural de la sustancia blanca. De este modo, conduce a un deterioro de la conectividad funcional y de la capacidad general del cerebro para resistir una agresión aguda. Esto aumentan las probabilidades de un resultado menos favorable tras un ictus, lo que se conoce como reserva efectiva del cerebro. Aunque la edad es el factor más determinante de la gravedad; la progresión de la hiperintensidad de la sustancia blanca, junto con la interacción entre factores genéticos y la exposición a lo largo de la vida a factores de riesgo vascular como la hipertensión, la diabetes mellitus, el tabaquismo, la hiperlipidemia y el abuso del alcohol, desempeñan también un papel importante. (Chen et al., 2019; di Donato et al., 2017; Palomeras i Vilches et al., 2010; Rost & Etherton, 2020; Van Der Flier et al., 2018)

Las hiperintensidades de la sustancia blanca (HSB) están relacionadas con el envejecimiento, la demencia y la depresión, las cuales pueden servir como factor predictivo de la disfunción cognitiva. Existe una alta correlación entre la carga

regional de HSB y la atrofia cerebral, especialmente en regiones específicas del cerebro relacionadas con el rendimiento cognitivo. En estudios recientes, se ha demostrado que las HSB de presunto origen vascular, están asociadas con la memoria, la atención, la función ejecutiva y la cognición social. Además, estas presentan una mayor correlación con el deterioro de dominios cognitivos específicos como la atención, las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento, en comparación con otros marcadores de neuroimagen de la enfermedad cerebrovascular (ECV). Específicamente, las HSB periventriculares o frontales adyacentes a los ventrículos anteriores, se relacionan con la función ejecutiva, mientras que las HSB subcorticales se asocian con el deterioro de la memoria. Las HSB parietotemporales también pueden ser un indicador de la disfunción de la memoria (Chen et al., 2019; Graff-Radford, 2019; Rost & Etherton, 2020).

4.3 Agrandamiento de espacio perivasculares

Una clasificación también reconocida recientemente de la enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso, está relacionada con los espacios perivasculares agrandados. Estos espacios son variantes patológicas de los llamados espacios de Virchow-Robin que rodean las paredes de los vasos (arterias, arteriolas, venas y venus) (Doubal et al., 2010). Se definen como espacios redondos o tubulares llenos de líquido que tienen una intensidad de señal similar a la del líquido cefalorraquídeo (LCR) en todas las secuencias de RMN. Generalmente, el diámetro de los espacios perivasculares es inferior a 2 mm, mientras que los espacios perivasculares agrandados pueden tener un diámetro de 2 a 4 mm (Chen et al., 2019). Suelen ser bien delimitados, rodean las arteriolas perforantes y se observan predominantemente sobre ganglios basales, la sustancia blanca, el tálamo y el hipocampo (Rost & Etherton, 2020).

En este sistema de espacios perivasculares, el canal de agua aquaporina-4 (AQP4) de las células astrogiales, desempeña un papel crítico en la absorción del líquido intersticial. Esta perivascularidad se denomina "sistema linfático glial" o "sistema glinfático". Recientemente se ha demostrado que los pequeños vasos linfáticos

meníngeos asociados a los senos se comunican directamente con los ganglios linfáticos cervicales. Los cuales proporcionan una nueva vía para la migración de células inmunitarias al SNC y la eliminación de metabolitos del líquido intersticial. En resumen, tanto la red linfática meníngea en la duramadre que drena en los ganglios linfáticos cervicales extracraneales, como el sistema linfático en la perivascularidad que drena en el espacio subaracnoideo y, en última instancia, en el sistema venoso, mantienen la homeostasis metabólica en el SNC y mantienen equilibrada la presión venosa cerebral (Chen et al., 2019).

El mecanismo que explica el agrandamiento de dichos espacios no se conoce del todo y puede ser multifactorial. Pero como ya se describió, la peri-vascularidad del sistema linfático está ampliamente distribuida en el sistema nervioso central, manteniendo el intercambio de líquido intersticial entre el parénquima cerebral y el LCR. Por lo tanto, la alteración de la circulación del LCR o la desregulación del canal de agua astroglial acuaporina-4, pueden contribuir al agrandamiento de los espacios, contribuyendo al drenaje inadecuado del sistema glinfático, al aumento de la presión venosa cerebral y la consiguiente neuroinflamación de la barrera hematoencefálica, conduciendo a la alteración de la sustancia blanca. Las topografías más comunes de los EVP son el centro semioval y los ganglios basales. Los factores de riesgo comúnmente relacionados a EPV son la edad y la hipertensión (Chen et al., 2019). Se ha evidenciado que con el envejecimiento se reduce la densidad de la acuaporina 4 a nivel de los astrocitos, lo que contribuye juntos con otros factores como los trastornos del sueño y el sedentarismo, una menor velocidad de flujo del líquido dentro del espacio perivascular.

A nivel de estudios de neuroimagen, los espacios perivasculares agrandados tienen una apariencia similar al LCR, se observan como hipodensos en la TAC e hiperintenso en imágenes potenciadas en T2 e hipointenso en FLAIR de la resonancia magnética. (Rost & Etherton, 2020).

La implicación clínica de la EPV es controversial ya que la EVP puede detectarse en la población anciana “sana”. Sin embargo, las evidencias epidemiológicas

acumuladas han revelado que la carga global de espacios perivasculares agrandados está asociada tanto a la demencia de origen vascular como a la enfermedad de Alzheimer, y depresión post-ictus (Doubal et al., 2010; Graff-Radford, 2019). Cabe destacar, que la distribución topográfica de la EPV puede ser indicativa de la etiopatogenia de la demencia. Por ejemplo, los espacios perivasculares a nivel del centro oval, que comienzan a desarrollarse a mediana edad y aumentan con el envejecimiento, tienen mayor prevalencia en ancianos en general y se consideran el marcador de imagen de un aclaramiento inadecuado del líquido intersticial. En general, estos parecen ser más prevalentes en enfermedad de Alzheimer, mientras que los espacios agrandados perivasculares a nivel de ganglios basales parecen estar correlacionados a una carga mayor de hiperintensidades de sustancia blanca y por ende con el deterioro cognitivo vascular subcortical (Chen et al., 2019).

4.4 Microhemorragias cerebrales/ Hemorragias intraparenquimatosas

La microhemorragia cerebral (MHC) se define como una hipointensidad pequeña, redonda u ovalada, que es visible en las imágenes de eco gradiente recuperado ponderadas con T2 y susceptibilidad (SWI), pero que generalmente no puede verse en las secuencias de tomografía computarizada FLAIR, ponderadas con T1, o ponderadas con T2. Se describe que el tamaño límite de las microhemorragias cerebrales es de 2-5 mm de diámetro, mientras que el diámetro máximo puede ser de hasta 10 mm. Por lo general, cuando la hemorragia cerebral es más grande y tiene forma irregular, suele ser visible en la TAC, específicamente en las secuencias ponderadas en T1 y T2 de la RMN. Desde el punto de vista patológico, las MHC son depósitos perivasculares de hemosiderina. Estas se filtran desde vasos pequeños y suelen ser fagocitados por macrófagos, lo que indica alteración de la barrera hematoencefálica y la disfunción endotelial (Chen et al., 2019; Rost & Etherton, 2020).

Las MHC se han asociado con factores de riesgo vascular comunes, que incluyen la edad, el sexo masculino, la hipertensión, el tabaquismo, la hiperlipidemia, la obesidad y un mayor grosor de la íntima-media carotídea. Asimismo, la aterosclerosis de grandes arterias, rigidez arterial carotídea y disminución de la tasa de filtración glomerular. En general, las microhemorragias cerebrales (MHC) se pueden clasificar en MHC lobulares y MHC profundas/infratentoriales según su distribución. Al igual que otros hallazgos de neuroimagen, la etiología subyacente de las MHC varía en función de los factores de riesgo presentes en cada paciente.

Por ejemplo, la aterosclerosis/estenosis de la arteria carótida interna, la rigidez de la arteria carótida, la calcificación de la arteria carótida interna y un menor aclaramiento renal tienen una relación más estrecha con las MHC profundas/infratentoriales, mientras que un menor nivel de colesterol, APOEε4, el depósito de amiloide Aβ y la hipoperfusión crónica se correlacionan con las MHC estrictamente lobulares. La hipertensión es el factor de riesgo independiente tanto para las MHC profundas/infratentoriales como para los micro sangrados estrictamente lobares (Charidimou et al., 2017a; Chen et al., 2019).

Los factores de riesgo tienen implicaciones clínicas, y la distribución topográfica de las MHC no es la excepción, ya que parece estar correlacionada con diferentes dominios cognitivos de deterioro. Es importante considerar que las MHC lobulares tienen mayor relevancia en el deterioro cognitivo global, en las funciones ejecutivas, el procesamiento de la información y el deterioro de la memoria. En cambio, las MHC profundos/infratentoriales se relacionan con la velocidad motora. Por otra parte, dentro de las patologías donde más frecuentemente se documentan las MHC estrictamente lobares y profundas/infratentoriales, son la angiopatía amiloide cerebral (AAC) y a la angiopatía hipertensiva, respectivamente (Rost & Etherton, 2020).

En la angiopatía amiloide cerebral se han evidenciado varias manifestaciones hemorrágicas, como hemorragia intraparenquimatosa aguda, macro-hemorragias

subclínicas, micro sangrados cerebrales, hemorragia subaracnoidea cortical y siderosis superficial cortical (Charidimou et al., 2017a). Estas manifestaciones son el resultado de la patología primaria de los depósitos de péptidos A β en la pared vascular, que en última instancia conducen a la pérdida de la integridad de la pared vascular y a un episodio hemorrágico (Rost & Etherton, 2020). Se cree que el fenotipo hemorrágico se relaciona con la distribución subyacente de los depósitos de amiloide vascular, el tamaño y el tipo de vaso afectado, que son predominantemente vasos corticales.

Por otra parte, cuando se afectan los vasos leptomenígeos, la hemorragia relacionada con la angiopatía amiloide cerebral a menudo se extiende al espacio subaracnoideo. En caso de presentarse de forma subclínica, esta suele detectarse como siderosis superficial cortical (Rost & Etherton, 2020). En 2018 se modificaron los criterios de Boston para el diagnóstico de la angiopatía amiloide cerebral en función de los conocimientos radiográficos recientes sobre esta enfermedad de los vasos sanguíneos cerebrales, que sirven como guía para futuros desarrollos diagnósticos y terapéuticos (Greenberg & Charidimou, 2018).

De esta manera, estas microhemorragias cerebrales son frecuentes en enfermedades neurodegenerativas y cerebrovasculares, lo que generan un aumento de la mortalidad por cualquier causa y de la incidencia de demencia y de aumento de síntomas neuropsiquiátricos. Si parece haber una mayor prevalencia de MHC lobares incidentales que de las MHC profundas e infratentoriales incidentales en la población general. Más concretamente, los lóbulos frontal, parietal y temporal son las localizaciones más frecuentes de las MHC incidentales, seguidos del lóbulo occipital, las regiones infratentoriales y el parénquima cerebral profundo (Chen et al., 2019).

Tanto las microhemorragias lobares como las profundas/infratentoriales se asocian con un aumento en las posibilidades de generar una demencia tipo Alzheimer. Sin embargo, las lobares se atribuyen principalmente a la angiopatía amiloide cerebral,

que es el sello patológico de la enfermedad de Alzheimer. En vista de la estrecha relación entre la AAC y la enfermedad de Alzheimer, la elevada carga de MHC lobulares puede considerarse uno de los precursores neuro imagenológicos de la enfermedad de Alzheimer, además de la atrofia del hipocampo, que sin bien no es el tema central de esta revisión, es importante tomarlo en cuenta como parte de los diagnósticos diferenciales (Chen et al., 2019, Charidimou et al., 2017b; Rost & Etherton, 2020).

Tabla 2 Criterios de Boston modificados para angiopatía amiloide cerebral

AAC definitiva	AAC probable con confirmación anatomopatológica	Ausencia de muestra anatomopatológica
Examen post-mortem	Tejido patológico: - Angiopatía amiloide cerebral en muestra (biopsia o hematoma evacuado).	1) Probable angiopatía amiloide cerebral. ▪ Edad ≥ 55 años ▪ Neuroimagen: → Hemorragias intraparenquimatosas lobares múltiples o microsangrados cerebrales. → Hemorragia intraparenquimatosas lobar única y siderosis cortical superficial.
- Hemorragia lobar intraparenquimatosas - AAC con datos de vasculopatía severa	Neuroimagen: - Hemorragia lobar intraparenquimatosas, microsangrados cerebrales o siderosis cortical superficial.	2) Posible angiopatía amiloide cerebral ▪ Edad ≥ 55 años ▪ Neuroimagen: → Hemorragia intraparenquimatosas lobar única, microsangrados cerebrales o siderosis cortical superficial.

(Greenberg & Charidimou, 2018; Rost & Etherton, 2020)

4.5 Microinfartos corticales

Los microinfartos corticales se han catalogado como una nueva clasificación dentro de la enfermedad de pequeño vaso. Por imágenes convencionales son prácticamente indetectables, sin embargo, a nivel de resonancia magnética se han podido describir. Se suele utilizar la DWI, en ocasiones catalogados de forma errónea como infartos lacunares debido a artefactos en el estudio (Rost & Etherton, 2020).

4.6 Atrofia Cerebral

Actualmente, se considera un marcador de enfermedad de pequeño vaso, el cual se caracteriza por una disminución simétrica del volumen cerebral, aumento de los espacios del LCR, así como borramiento de los surcos. Se han asociado con otros marcadores de neuroimagen de la enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso, como la carga de hiperintensidad de la sustancia blanca y el accidente cerebrovascular lacunar, como marcadores que se correlacionan con deterioro cognitivo (Rost & Etherton, 2020).

5. Deterioro cognitivo vascular como manifestación de ECV de pequeño vaso

El deterioro cognitivo vascular (DCV) corresponde al síndrome clínico ocasionado por la patología cerebrovascular, manifestado como la afectación en la cognición, la cual abarca un amplio espectro, desde el deterioro cognitivo subjetivo, deterioro cognitivo leve y demencia. Representa la segunda causa de demencia a nivel mundial con la característica que es prevenible y tratable.

Los fallos cognitivos de origen vascular comparten como rango distintivo la afectación principalmente a nivel de función ejecutiva y disminución de la velocidad de procesamiento; pero también se describen alteraciones de la memoria de trabajo, pérdida de inhibición, reducción de la flexibilidad mental e invalidación de procedimientos multitarea. Se ha planteado que estas características son propiciadas por la pérdida de conectividad que producen las lesiones vasculares,

producto de las interrupciones de las redes neuronales que conducen a la desaferentación cortical funcional (Moretti & Peinkhofer, 2019; Smith, 2016; Van Der Flier et al., 2018; Zanon Zotin et al., 2021).

El deterioro cognitivo vascular subcortical de pequeño vaso se caracteriza por ser de instauración lenta y gradual. En algunos casos se describe progresión de los fallos cognitivos de manera escalonada, y puede asociar otras manifestaciones clínicas como alteración de la marcha y parkinsonismo. Sin embargo, los déficits focales característicos de las lesiones de gran vaso a menudo no se observan (Graff-Radford, 2019; Manzano et al, 2018).

Se han descrito subtipos de deterioro cognitivo vascular, tales como: demencia posterior al ictus manifestada al menos 6 meses posteriores al evento, demencia multiinfarto cortical, demencia por infarto estratégico , demencia hemorrágica, demencia por hipoperfusión y demencia por pequeño vaso . Esta última de interés principal en la presente revisión y corresponde al subtipo con mayor asociación. Incluso se ha descrito que los microinfartos representan la base patológica del deterioro cognitivo vascular (ladecola et al., 2019).

Además existen los patrones subcorticales de afectación cognitiva. Entre ellos el DCV subcortical que también se ha conocido como estado lacunar; y los infartos estratégicos subcorticales localizados en caudado y tálamo. El infarto de caudado se caracteriza por afectación de memoria, atención, disfunción ejecutiva y cambios conductuales principalmente depresión. Si la localización del infarto es caudado izquierdo produce afasia y si la lesión es derecha ocasiona heminegligencia. La isquemia de tálamo anterior se relaciona con fallos cognitivos con afectación de memoria episódica, y afasia cuando la ubicación es izquierda (ladecola et al., 2019).

5.1 Definición /Clasificación

Se distingue el Deterioro cognitivo leve de la demencia de manera general basado DMS-5, con los siguientes criterios:

-DCL O Trastorno Neurocognitivo menor se define como:

- A) Evidencia de deterioro cognitivo modesto del nivel previo de rendimiento en al menos un dominio cognitivo (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, perceptivo-motor o cognición social) basado en:
- Preocupación del individuo, de un informante o del médico de que ha habido una disminución leve en la función cognitiva, y
- Un deterioro modesto en el rendimiento cognitivo, preferiblemente documentado por pruebas neuropsicológicas estandarizadas o, en su defecto, otra evaluación clínica cuantificada.
- B) Los déficits cognitivos no interfieren con la capacidad de independencia en las actividades cotidianas.
- C) Los déficits cognitivos no se dan exclusivamente en el contexto de un delirio
- D) Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (American Psychiatric Association, 2013)

-Demencia o Trastorno Neurocognitivo Mayor se define como:

- A) Evidencia de deterioro cognitivo significativo de un nivel previo de desempeño en al menos un dominio cognitivo (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, perceptivo-motor o cognición social) basado en:
- Preocupación del individuo, un informante o el médico de que ha habido una disminución significativa en la función cognitiva;
- Y

- Un deterioro sustancial en el rendimiento cognitivo, preferiblemente documentado por pruebas neuropsicológicas estandarizadas o, en su defecto, otra evaluación clínica cuantificada.
 - B) Los déficits cognitivos interfieren con la independencia en las actividades cotidianas.
 - C) Los déficits cognitivos no se dan exclusivamente en el contexto de un delirio.
 - D) Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental.
- (American Psychiatric Association, 2013)

Existen múltiples criterios diagnósticos de Deterioro Cognitivo Vascular. Los más utilizados son los criterios de NINDS-AIREN, AHA-ASA, Vas-Cog Y DMS-5. Estos últimos tres hacen distinción entre DCL y Demencia e incluyen formas de DCV que no son posteriores a un ictus y son causadas por enfermedad isquémica subcortical o de pequeño vaso. Esta mención es importante porque indica que la falta de historial clínico de accidente cerebrovascular no descarta la posibilidad de un deterioro cognitivo vascular, pudiéndose realizar el diagnóstico en ausencia de un infarto cerebral clínicamente significativo (Smith, 2016).

La presente revisión se enfocará en los criterios diagnósticos publicados en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (2013) .Según los criterios del DSM-5, el DCV, tanto leve como mayor, cumplen características clínicas consistentes con una etiología vascular.

-Los Criterios de Deterioro Cognitivo Vascular Probable son:

- El inicio de los déficits cognitivos se relaciona temporalmente con uno o más eventos cerebrovasculares.
- O
- La evidencia de declive es prominente en la atención compleja (incluida la velocidad de procesamiento) y la función ejecutiva frontal.

- Hay evidencia de la presencia de enfermedad cerebrovascular a partir de la historia clínica, el examen físico y/o las pruebas de neuroimagen que se consideran suficientes para explicar los déficits neurocognitivos.
- Los síntomas no se explican mejor por otra enfermedad cerebral o trastorno sistémico.
- Los criterios clínicos están respaldados por evidencia de neuroimagen de lesión parenquimatosa significativa atribuida a enfermedad cerebrovascular
O
- El síndrome neurocognitivo se relaciona temporalmente con uno o más eventos cerebrovasculares documentados.
- Tanto clínica como genética hay evidencia de enfermedad cerebrovascular.

-Los Criterios de Deterioro Cognitivo Vascular Posible son:

- Se cumplen los criterios clínicos, pero no se dispone de neuroimagen y no se establece la relación temporal del síndrome neurocognitivo con uno o más eventos cerebrovasculares (American Psychiatric Association, 2013).

A continuación, se mencionan otros criterios diagnósticos para conocimiento general.

Tabla 3 Otros Criterios de Clasificación del DCV

	AHA/ASA	Vas-Cog
Criterios cognitivos	Discrimina entre DCL vascular y Demencia.	Discrimina entre Trastorno cognitivo menor y mayor.
Criterio de DCV probable	Hay evidencia de imagen de enfermedad cerebrovascular. y también: Existe una clara relación temporal entre un evento vascular (p. ej., accidente cerebrovascular clínico) y la aparición de déficits cognitivos. O Existe una clara relación entre la gravedad y el patrón del deterioro cognitivo y la presencia de patología cerebrovascular subcortical difusa. No debe haber antecedentes de déficits cognitivos gradualmente progresivos antes o después del accidente cerebrovascular que sugieran la presencia de un trastorno cognitivo no vascular (p. ej., enfermedad de Alzheimer).	Cualquiera: El inicio de los déficits cognitivos sigue a uno o más accidentes cerebrovasculares o hay signos físicos compatibles con un accidente cerebrovascular. O Si no hay antecedentes ECV o ICT, entonces hay evidencia de deterioro cognitivo en la velocidad de procesamiento de la información, atención compleja o funciones ejecutivas frontales, acompañado de uno o más de: trastornos de la marcha, síntomas urinarios o cambios de personalidad y estado de ánimo. Debe haber evidencia de neuroimagen de infarto de vaso grande, infarto(s) único(s) estratégicamente ubicado(s) o hemorragia(s) intracerebral(es), infartos lacunares múltiples (más de dos) fuera del tronco encefálico, o lesiones de sustancia blanca extensas y confluentes. No debe haber pruebas de otros trastornos cognitivos, médicos, psiquiátricos o neurológicos no vasculares suficientes para explicar el deterioro

		cognitivo (incluida la enfermedad de Alzheimer).
Criterio de DCV posible	Cumple con los criterios excepto que no hay una relación clara entre la enfermedad vascular y el deterioro cognitivo, no hay información suficiente (por ejemplo, los estudios de neuroimagen no están disponibles), la afasia severa impide una evaluación cognitiva precisa, o hay evidencia de otras afecciones neurodegenerativas (p. ej., enfermedad de Alzheimer) además de la enfermedad cerebrovascular.	Cumple con los criterios excepto que no se dispone de neuroimágenes.
Clasificación cuando otras causas potenciales están presentes (es decir, enfermedad mixta)	Deterioro cognitivo vascular leve o demencia cuando hay evidencia de otras condiciones neurodegenerativas.	El trastorno cognitivo leve/mayor vascular con enfermedad de Alzheimer concomitante puede diagnosticarse cuando el paciente cumple además los criterios de EA probable o posible.

(Smith, 2016)

5.2. Mecanismos de Deterioro Cognitivo Vascular

Como se ha revisado de manera amplia en apartados anteriores, la enfermedad de pequeño vaso relacionada a arteriopatía hipertensiva se manifiesta como hiperintensidades de sustancia blanca y ECV lacunar en sus formas más frecuentes

de presentación. Se cree que la ECV pequeño vaso conlleva al deterioro cognitivo por hipoperfusión, lesión neuronal isquémica y/o lesión tisular. Dicha lesión isquémica ocasiona atrofia neuronal, cambios en los oligodendrocitos y astrocitos de la sustancia blanca (Graff-Radford, 2019).

Asimismo, la unidad neurovascular compuesta por varios tipos de células tales como neuronas, astroglia, células endoteliales y pericitos son fundamentales para la homeostasis cerebral. Por lo que al producirse isquemia se liberan mediadores inflamatorios que podrían interactuar con la unidad neurovascular, y, propagar más la lesión. Dicho de otra manera esta disfunción generada es la que se ha relacionado con el deterioro cognitivo y envejecimiento (Graff-Radford, 2019).

En cuanto a las hiperintensidades de sustancia blanca tienen su base fisiopatológica en la arteriopatía hipertensiva y en la angiopatía amiloide. Su localización juega un papel importante con la etiología de la demencia, se ha descrito la relación de las hiperintensidades localizadas en región parietal con la Demencia tipo Alzheimer más que con una causa vascular. Por lo que la presencia de hiperintensidades de sustancia blanca no es exclusiva de la patología cerebrovascular (Graff-Radford, 2019). Este tipo de lesiones tisulares de sustancia blanca están relacionadas a isquemia y pérdida de mielina. Los mecanismos por los cuales ocasionan deterioro cognitivo se creen son secundarios a alteración de la barrera hematoencefálica, inflamación e hipoperfusión (Van Der Flier et al., 2018).

Los infartos subcorticales lacunares como parte del espectro de pequeño vaso contribuyen al deterioro cognitivo en mayor o menor medida según la ubicación. El tálamo y putamen se relacionan con una peor cognición. De manera global los eventos lacunares ocasionan la disminución de la velocidad de procesamiento y la función ejecutiva (Graff-Radford, 2019). Los micro infartos de localización cortical o subcortical tienen características de los infartos de gran vaso o macroscópicos, como cavitación e infiltración de macrófagos. No se ha identificado el mecanismo exacto por el cual los micro infartos ocasionan las fallas cognitivas, pero al parecer

guardan relación con reacciones locales inflamatorias mediadas por respuestas inmunes innatas y adaptativas (Van Der Flier et al., 2018).

La angiopatía amiloide de los pequeños vasos intracraneales, aunque está más relacionada con Enfermedad de Alzheimer no es exclusiva de la neurodegeneración; es causa de micro infartos, hemorragia intracraneal y deterioro cognitivo. Se ha descrito que el “50% de los pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de EA, no tienen angiopatía amiloide, y el 20% de los pacientes con angiopatía amiloide moderada severa no tienen EA” (Van Der Flier et al., 2018).

5.3 Evaluación cognitiva

No existe un único patrón de evaluación neuropsicológica, sin embargo, es más frecuente que el deterioro cognitivo vascular cause afectación de función ejecutiva en comparación con memoria (Graff-Radford, 2019). La función ejecutiva implica la capacidad de planificación, toma de decisiones, generación de hipótesis, flexibilidad cognitiva y juicio (Iadecola et al., 2019) . Así pues, muchos estudios plantean que este rasgo distintivo de disfunción ejecutiva del DCV, es el resultado de la interrupción de las conexiones estructurales y funcionales ocasionadas por la isquemia (Zanon Zotin et al., 2021). Es importante destacar que las alteraciones de la función ejecutiva frontal son más características del deterioro cognitivo leve vascular en comparación con el DCL relacionado a Enfermedad de Alzheimer, donde la memoria episódica es el patrón más característico (Zanon Zotin et al., 2021).

Como se describe inicialmente la afectación de memoria no es tan frecuente como perfil cognitivo del DCV. Sin embargo, las demencias al ser multifactoriales y compartir características neuropatológicas, pueden tener superposición del patrón cognitivo con alteración de memoria episódica y semántica, lo que ocasiona un patrón de Demencia mixta (degenerativa y vascular) (Zanon Zotin et al., 2021). En

la práctica médica la evaluación cognitiva debe contener los cinco dominios básicos: atención, memoria, lenguaje, función ejecutiva y visoespacial.

Se debe recalcar que la evaluación debe realizarse en ausencia de depresión, delirium y evitarse posterior a un ECV agudo, en caso de ameritarse la evaluación cognitiva debe aplazarse 3-6 meses. Si el paciente presenta un estado premórbido cognitivo o demencia severa, existen otros instrumentos de evaluación como el AD8 realizado a un informante los cuales tienen validez (Iadecola et al., 2019).

Como prueba de tamizaje cognitivo; la evaluación cognitiva de Montreal (MOCA) es superior al Minimental Examination Statement (MMES), ya que evalúa los dominios cognitivos mayormente afectados en el DCV como la atención, velocidad psicomotora y tareas ejecutivas. Existen otras pruebas de cribado como la prueba del reloj que es también efectiva y compensa las falencias del MMES (Iadecola et al., 2019).

Adicional a las pruebas de evaluación cognitiva es de utilidad el uso de escalas de valoración funcional de manera complementaria, tales como Escala de Barthel y la Escala de Rankin modificada, ya que en algunas ocasiones se puede dificultar la aplicación de pruebas cognitivas por la presencia de afasia o depresión (Bir et al., 2021). Dentro de la evaluación cognitiva es importante definir la capacidad del paciente de toma de decisiones, manejo de finanzas, conducción de vehículos y guía a familiares para el manejo de síntomas neuropsiquiátricos. Sin embargo, no se profundizarán estos aspectos pues distan del objetivo de la revisión (Smith, 2016).

Cabe recalcar que, como parte del abordaje complementario y diagnóstico diferencial de etiologías de demencia, debe realizarse a todos los pacientes con sospecha clínica de DCV secundario a ECV de pequeño vaso: niveles de vitamina B12, ácido fólico, ácido úrico, perfil de lípidos, glicemia y HBA1C, niveles de homocisteína y vitamina D. Asimismo, como parte de estudios de gabinete un

electrocardiograma o bien un monitor Holter (Van Der Flier et al., 2018), con el fin de optimizar los factores de riesgo asociados.

Tabla 4 Pruebas de evaluación cognitiva según dominio

Atención	Test de Dígitos; Cubos de Corsi, Test de cancelación de dígitos o letras; Trail making tes At; Test de símbolo Dígito.
Función Ejecutiva	Test de Colores y palabras de Stroop, Trail making Test B, Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin.
Memoria	Escala de Memoria de Wechsler-III; Test de Aprendizaje Auditivo-Verbal de Rey; Test de Aprendizaje Verbal California*; Figura Compleja de Rey-Osterrieth; Test de Retención visual de Benton.
Lenguaje	Test de Boston para la Afasia; Test de Denominación de Boston*; Test de Fichas (<i>Token Test</i>)*.
Habilidad constructiva	Figura Compleja de Rey-Osterrieth.
Capacidad Visoespacial	Figura Compleja de Rey-Osterrieth; Test de Negligencia visual; Test de

	Reconocimiento facial; Test de Figuras Superpuestas.
Ejecución motora	Secuencias Premotoras de Luria; Finger Tapping Test.

(Manzano et al, 2019)

6. Manejo de la ECV de Pequeño Vaso y sus factores de riesgo, con énfasis en la prevención del Deterioro Cognitivo Vascular.

El manejo debe ser integral y multimodal. Se debe evaluar el grado de severidad del deterioro cognitivo mediante escalas de evaluación funcional, tomar consideración de comorbilidades, educación a familiares y cuidadores con respecto a la evolución de la demencia y los síntomas neuroconductuales. Sin embargo, en la presente revisión se enfocará en el manejo de los factores de riesgo de ECV de pequeño vaso y de deterioro cognitivo de origen vascular.

Prevención

Muchos de los factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso y de deterioro cognitivo vascular son modificables tales como la HTA, DM2, dislipidemia, obesidad y tabaquismo. Se destaca la existencia de la patología cerebrovascular sin fallos cognitivos asociados, también conocida como "cerebro en riesgo", este concepto es una prioridad, pues es en este punto donde la prevención tiene un papel fundamental, ya que se enfoca en pacientes de alto riesgo cardiovascular (van der Flier et al., 2018). Los cambios en estilo de vida, dieta mediterránea y ejercicio son un pilar en la prevención, sin embargo, se escapa de los objetivos de esta revisión, a excepción de la actividad física la cual se abordará de manera general a continuación (Van Der Flier et al., 2018).

La actividad física es una intervención no farmacológica que mejora la función cerebral, puede prescribirse como tratamiento de múltiples enfermedades cardiovasculares o relacionadas con los malos hábitos tales como la obesidad y la DM2, ambos factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso. También se ha evidenciado el beneficio del ejercicio directamente en la demencia. Esto gracias a la función del músculo como órgano endocrino, autocrino y paracrino, y la relación que tiene con diferentes órganos / sistemas, como tejido adiposo, cerebro y lecho vascular (Severinsen & Pedersen, 2020).

La inactividad física asociada a obesidad se relaciona con inflamación crónica estéril de bajo grado, mientras que el ejercicio puede estimular efectos antiinflamatorios. Dentro de los mecanismos por los cuales el músculo ejerce su efecto positivo es mediante la producción y liberación de mioquinas durante la actividad física aguda y el entrenamiento crónico. Las mioquinas son citoquinas y péptidos con múltiples funciones, están involucradas en la proliferación, diferenciación y regeneración muscular. La IL-6 inducida por el ejercicio es de las más estudiadas, se caracteriza por sus efectos endocrinos, paracrinicos y metabólicos, estimula un ambiente antiinflamatorio, al bloquear IL-1 y bloquear la síntesis de TNF- α (Scisciola et al., 2021; Severinsen & Pedersen, 2020).

Es necesario remarcar que la IL-6 tiene efectos proinflamatorios o antiinflamatorios dependiendo de la estirpe celular donde se produzca. De hecho, se ha documentado su efecto beneficioso a nivel de lipólisis y oxidación de ácidos grasos, además disminuye el apetito, estimula la liberación de insulina, aumenta la captación de glucosa basal, la expresión del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT-4) y la liberación de GLP-1 (glucagon like peptide type 1). En otras palabras, tiene una clara contribución en el manejo de la DM2 y en la reducción de la adiposidad abdominal como factor de riesgo principal de eventos cardiovasculares (Severinsen & Pedersen, 2020).

Otro de los beneficios del ejercicio es la mejoría en la cognición, y el impacto en la disminución del riesgo de demencia tanto de tipo neurodegenerativo como de tipo vascular. Aunque esta última de manera indirecta, al contribuir al manejo de múltiples factores de riesgo vascular y al efecto positivo en estados de ánimo depresivos (Severinsen & Pedersen, 2020). Se ha documentado que el ejercicio aumenta el volumen y el flujo sanguíneo del hipocampo, contribuye a la neuroplasticidad sináptica, la neurogénesis en la circunvolución dentada disminuye la permeabilidad de la BHE, lo cual presenta un impacto beneficioso a nivel de aprendizaje, memoria, funciones ejecutivas, y lenguaje.

Esto se produce ya que hay una conexión de tipo endocrina entre el músculo y el cerebro. El BDNF (Factor neurotrófico derivado del cerebro) se libera en el músculo con cada sesión de ejercicio físico y es conocido por ser una neurotrofina, es un factor de crecimiento del hipocampo. Sin embargo, no se ha demostrado que el BDNF se libere de manera sistémica, se cree que el efecto a nivel cerebral es mediado por la catepsina-B y la irisina ambas mioquinas que logran atravesar la BHE y estimulan el aumento del BDNF, además de la diferenciación y proliferación neuronal (Scisciola et al., 2021; Severinsen & Pedersen, 2020). En consecuencia, el ejercicio físico se presenta como una estrategia relevante en la prevención y tratamiento del deterioro cognitivo vascular secundario a pequeño vaso. Tanto por la modificación de los factores de riesgo como su capacidad neuroprotectora.

Existen otros factores implicados en la prevención del deterioro cognitivo y demencia como la reserva cognitiva en la vejez. Esta depende de las experiencias de la vida, incluyendo las etapas tempranas de desarrollo en la niñez. La capacidad cognitiva en la infancia influye en la función cognitiva de la edad adulta y explica por qué muchos pacientes con ECV de pequeño vaso presentan variación en la cognición. Así pues el cociente intelectual y el nivel educativo predicen la posibilidad de desarrollar deterioro cognitivo -demencia posterior a un ECV menor, en mayor medida que la gravedad del ictus persé o de los factores de riesgo.

De hecho, se ha descrito que una capacidad cognitiva más baja en la infancia se asocia con mayores hiperintensidades de sustancia blanca. Al igual que la capacidad cognitiva reducida aumenta el riesgo de lesiones de sustancia blanca en edades avanzadas, el estado socioeconómico bajo también se ha relacionado con mayor carga de patología microvascular, esto explicado por la poca accesibilidad a servicios de salud (Clancy et al., 2021).

6.1 Antiagregantes plaquetarios

El tratamiento antiagregante plaquetario es una de las principales estrategias utilizadas para la prevención de los diferentes subtipos de eventos cerebrovasculares recurrentes en pacientes que ya de previo han sufrido un ictus isquémico, una ICT o se le ha documentado enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso de etiología no cardioembólica. La aspirina es el más ampliamente estudiado y, por tanto, cuenta con la mayor evidencia (Bouasquevisque et al., 2019). Existen numerosos meta-análisis, donde se proporciona información y evidencia de la eficacia y seguridad de los antiplaquetarios como tratamiento a largo plazo para pacientes con antecedente de ECV de pequeño vaso o ictus en general. Como monoterapia se han comparado la aspirina, clopidogrel y ticagrelor. Actualmente, la aspirina sigue siendo el tratamiento antiagregante plaquetario más recomendado como monoterapia.

Sin embargo, es importante mencionar que sí existen datos de ensayos publicados que sugieren que el usar el clopidogrel como tratamiento antiagregante plaquetario único, podría ser seguro. En algunos estudios se ha demostrado superioridad sobre la aspirina, en cuanto a eficacia para la prevención secundaria de ictus recurrente de cualquier tipo, así como disminución de la mortalidad por cualquier causa (Paciaroni et al., 2019). Ahora bien, pese a que se ha logrado documentar su eficacia en algunas revisiones, la solidez de las pruebas a favor de clopidogrel frente a otros antiagregantes plaquetarios se ve limitada por el escaso número de estudios que realizan una comparación directa de este fármaco como monoterapia. Los datos más recientes se basan usualmente en la combinación de clopidogrel y

aspirina en poblaciones mixtas con ictus isquémico o antecedente de ICT (Paciaroni et al., 2019). Por otra parte, tampoco suele ser una terapia universal, ya que se han reportado variaciones genéticas que pueden hacer que el fármaco sea ineficaz. Tenemos que recordar que el clopidogrel es un pro-fármaco que requiere la activación enzimática del CYP2C19 para convertirse en su metabolito activo (Hasan et al., 2013; Lun et al., 2022; Topçuoğlu et al., 2011) .

Existen individuos portadores de copias no funcionales del CYP2C19, lo que se consideran no metabolizadores y pueden presentar clínicamente episodios isquémicos recurrentes a pesar del cumplimiento de la medicación. La prevalencia de la resistencia al clopidogrel en la población general es muy variable en la literatura, dependiendo en gran medida de la raza y etnia de la población estudiada y de las definiciones utilizadas. Según estudios se ha documentado que aproximadamente el 30% de la población estadounidense es portadora de un alelo de pérdida de función para el gen CYP2C, y en las poblaciones chinas, puede llegar al 60% (Hasan et al., 2013; Lun et al., 2022; Topçuoğlu et al., 2011; Y. Wang et al., 2016).

Recientemente, la introducción de las pruebas genéticas en medicina ha abierto la puerta a nuevas posibilidades para determinar este tipo de alteración a nivel del gen y su alelo. El subestudio genético del ensayo CHANCE (en población china) demostró que el clopidogrel y la aspirina reducían el riesgo de recurrencia de ictus sólo en los no portadores del alelo de pérdida de función CYP2C19 y no en los portadores (Johnston et al., 2018; Lun et al., 2022; Wang et al., 2016)

Sin embargo, actualmente no se recomiendan las pruebas genéticas rutinarias para la resistencia al clopidogrel en ninguna indicación. Si un paciente presenta clínicamente un fallo de clopidogrel, puede ser necesaria una medicación alternativa eficaz y, en estos casos, se respalda el uso de ticagrelor y aspirina como terapia alternativa eficaz dada su eficacia comparable en la prevención de ictus recurrentes y muerte, esto también observado en el estudio CHANCE 2, publicado a finales del 2022 (Lun et al., 2022; Wang et al., 2016).

También se ha comparado la monoterapia y el tratamiento dual de antiplaquetarios y no se ha asociado a una reducción de la recurrencia o prevención del ictus o infartos lacunares a largo plazo sino más bien a un aumento significativo del riesgo de hemorragia grave. Especialmente, la combinación aspirina más ticagrelor, aunque también se ha reportado en conjunto con clopidogrel (Albay et al., 2020; Fergus, 2012). En la actualidad, las directrices de la AHA/ASA no recomiendan la combinación de aspirina y clopidogrel a largo plazo para la prevención secundaria debido al alto riesgo de hemorragia (Kleindorfer et al., 2021b; Xie et al., 2015).

El ensayo MATCH, fue el primer gran ensayo de prevención secundaria del evento cerebrovascular que comparó el tratamiento antiagregante plaquetario doble con clopidogrel/aspirina contra la monoterapia antiagregante plaquetaria (Diener HC et al., 2003). Este documentó que no se beneficiaron de la asignación aleatoria de clopidogrel más aspirina en comparación con clopidogrel y placebo. Ensayo donde mostró un aumento significativo de las hemorragias graves, sobre todo después de 90 días de tratamiento dual (Baumgartner, 2008; Diener HC et al., 2003). Posteriormente, el ensayo SPS3 (por sus siglas en inglés) evaluó la prevención del ictus secundario con aspirina y clopidogrel a diferentes dosis contra placebo, en pacientes con ictus lacunar reciente definido por RMN (Fergus, 2012).

El componente antiplaquetario del ensayo SPS3 se interrumpió prematuramente debido a un aumento estadísticamente significativo del 52% de la mortalidad por todas las causas con aspirina/clopidogrel, sin una reducción aparente de los eventos recurrentes. Ahora, si bien no se observaron tendencias significativas de reducción del riesgo relativo en el ictus isquémico, si se demostró un aumento del riesgo relativo del 65% en la hemorragia intracraneal. La hemorragia extracraneal grave se multiplicó por más de dos con la doble antiagregación (Albay et al., 2020; Baumgartner, 2008; Fergus, 2012).

El estudio THALES, que fue el único que evaluó el uso de ticagrelor y aspirina en combinación en comparación con aspirina en monoterapia, donde se da lugar a una recomendación, pero de menor nivel de evidencia y siempre con menor beneficio comparado contra clopidogrel y aspirina. Debido a que, estos muestran mayor eficacia para la prevención de discapacidad funcional y menos complicaciones hemorrágicas (Lun et al., 2022).

En este ensayo sí es importante mencionar que se incluyeron pacientes con antecedentes de eventos cerebrovascular o en ICT de alto riesgo, pero, de igual forma, proporciona información relevante para la toma de decisiones en cuanto a uso de antiagregante plaquetario. Se debe recordar que la presencia de enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso, nos predice un mayor riesgo de ictus sintomático posterior. Por tanto, es crucial determinarlo y elegir el mejor antiagregante y medidas preventivas necesarias para futuros eventos (Johnston et al., 2020).

Ahora, si bien no es parte del tema central de la revisión, y ya se ha demostrado que la evidencia nos guía hacia el uso del antiagregante como monoterapia para prevención, es importante mencionar que si existen estudios donde se avala la posibilidad de uso de tratamiento dual de anti plaquetarios. Dentro de lo revisado, se describe que su indicación sería para la prevención de ictus recurrente precoz post evento agudo o por ICT de alto riesgo. Esto indicado por un periodo muy corto de tiempo (según la guía de prevención de ictus de la AHA/ ASA, entre 21 – 90 días máximo y según la guía canadiense de prevención secundaria de evento cerebrovascular, un aproximado de 21 días (Gladstone et al., 2022; Kleindorfer et al., 2021b). Seguido, posteriormente, de la continuación de antiagregación en monoterapia. Lo previamente descrito se ha evidenciado en ensayos como THALES, POINT, CHANCE Y PRINCE-b (Lun et al., 2022; Pan et al., 2019).

En general, se ha demostrado que el uso de clopidogrel y aspirina ha tenido mejor resultado que cualquier otra terapia dual. Seguidos de ticagrelor y aspirina y

monoterapia con aspirina, y aunque estadísticamente no es tan significativo, la tendencia es a tener mejores resultados con el uso concomitante de clopidogrel más aspirina (Lun et al., 2022; Pan et al., 2019).

Asimismo, se ha documentado que cualquier terapia dual, en este contexto específico, es superior a la aspirina como monoterapia. Sin embargo, es importante tener en cuenta que, como se describió en secciones anteriores, el uso de terapia dual siempre conlleva a un mayor riesgo de hemorragias por lo que la elección de esta terapia en un paciente debe ser manejada con precaución. Además, es importante sopesar cuidadosamente los beneficios y los riesgos potenciales en cada caso individual antes de tomar esta decisión terapéutica (Brown et al., 2021; Lun et al., 2022).

6.1.1 Antiagregantes en presencia de microsangrados Cerebrales y/o hemorragia intracerebral previa

Las enfermedades esporádicas de pequeños vasos cerebrales relacionadas con la edad, como lo son la arteriopatía hipertensiva y angiopatía amiloide cerebral, pueden contribuir adicionalmente a la aparición de hemorragias intracerebrales sintomáticas y microhemorragias cerebrales silenciosas. Estas lesiones son detectadas mediante RMN en pacientes con antecedentes de ictus, ICT o enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso. Su asociación con un mayor riesgo de hemorragia intracerebral futura ha generado dudas sobre el beneficio global del tratamiento antitrombótico en pacientes con ictus isquémico o ICT. Sin embargo, es importante considerar que estas microhemorragias cerebrales por sí solas también aumentan el riesgo de eventos vasculares isquémicos (Al-Shahi Salman et al., 2019; Bouasquevisque et al., 2019).

Existen estudios que evalúan el beneficio neto del tratamiento antiplaquetario utilizado posterior a una hemorragia intracerebral espontánea en pacientes con enfermedad cerebrovascular de pequeños vasos. Un ejemplo de estos estudios es

el ensayo multicéntrico aleatorizado RESTART. En este ensayo se realizó asignación aleatoria de diferentes antiplaquetarios en pacientes con presencia de microsangrados cerebrales (aspirina, clopidogrel y/o dipyridamol) en comparación con placebo. Este dio como resultado que, la terapia trombótica no pareció aumentar el riesgo de hemorragia recurrente y condujo a una reducción del 35% del riesgo relativo en el resultado compuesto secundario de infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal y muerte vascular (Al-Shahi Salman et al., 2019; Bouasquevisque et al., 2019).

También se observó una fuerte tendencia a la reducción de la hemorragia recurrente con la reanudación del tratamiento antiplaquetario en paciente que de previo ya utilizaban tratamiento. Los resultados de este estudio RESTART proporcionan datos importantes sobre la seguridad y el beneficio neto del tratamiento antiplaquetario en pacientes con estos hallazgos. Este estudio demostró que, independientemente de la localización de la hemorragia intracerebral y de la presencia y carga de marcadores de enfermedad cerebral de vasos pequeños, como las microhemorragias cerebrales o la siderosis superficial cortical, el tratamiento antiplaquetario no aumenta el riesgo de hemorragia (Al-Shahi Salman et al., 2019).

Actualmente, los datos no respaldan la suspensión del tratamiento antiagregante en pacientes con ECV de pequeño vaso manifestada por hemorragias intracerebrales, tanto sintomáticas como incidentales, y, que requieran tratamiento antiplaquetario concomitante para otras indicaciones (Al-Shahi Salman et al., 2019; Bouasquevisque et al., 2019).

6.2. Anticoagulantes y su indicación en ECV de pequeño vaso

Si bien no está dentro de los objetivos de la revisión generar una discusión sobre los diferentes tipos de anticoagulantes, se abarcarán algunas indicaciones en el contexto de ECV. Es importante aclarar que, actualmente, los antiagregantes

plaquetarios son el tratamiento de elección para la prevención secundaria del ictus, incluidos los eventos lacunares (Hert et al., 2020; Kwan et al., 2016).

Los anticoagulantes orales son el tratamiento estándar para la prevención primaria y secundaria del ictus únicamente en pacientes con FA de alto riesgo ya documentada, pero no en aquellos con enfermedad cerebrovascular de presunto origen arterial. Se ha investigado la combinación de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes orales para pacientes con FA de alto riesgo, este concluye en una revisión sistemática que no había pruebas suficientes para avalar su uso en combinación en cuanto a la reducción de eventos vasculares (Hert et al., 2020; Kwan et al., 2016).

Existen estudios donde se evaluaron marcadores de enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso a nivel de RMN y los pacientes tratados con anticoagulación presentaban resultados menos favorables. Se reportó aumento en eventos adversos como hemorragias intracraneales, lo cual generó mayor grado de discapacidad y mayor mortalidad (Hert et al., 2020). Por lo que no está recomendado a menos de que exista evidencia de eventos isquémicos de origen cardioembólico.

6.3 Manejo de la dislipidemia con estatinas

El papel de la dislipidemia como factor de riesgo de ECV y la asociación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) con el desarrollo de aterosclerosis está bien establecido (Appleton et al., 2017; Beltrán Romero et al., 2021). La reducción de los niveles de LDL es una intervención fundamental para atenuar el riesgo vascular. Las directrices clínicas recomiendan las estatinas como tratamiento de primera elección, estos fármacos son parte de las estrategias de tratamiento y prevención de las enfermedades vasculares ateroscleróticas, tanto por su acción hipolipemiente como por su efecto pleiotrópico (Appleton et al., 2017; Beltrán Romero et al., 2021).

Existen también diversos mecanismos patológicos implicados en el desarrollo del DCV, y los lípidos desempeñan un rol vital en muchos de estos procesos. Tanto los niveles elevados de colesterol LDL como los niveles bajos de colesterol HDL son factores de riesgo conocidos, que pueden dar lugar a deterioro cognitivo secundario a hipoperfusión cerebral o fenómenos embólicos y estrés oxidativo, como se mencionó en el capítulo de Factores de Riesgo .(Appleton et al., 2017; Beltrán Romero et al., 2021).

La apolipoproteína B (ApoB) es la principal proteína de superficie que se encuentra en las lipoproteínas proaterogénicas. Una partícula de lipoproteína proaterogénica contiene una molécula de ApoB, por lo que la ApoB proporciona una medida sustitutiva del número de partículas de lipoproteínas proaterogénicas circulantes. Como tal, la ApoB puede estar más fuertemente relacionada con el riesgo cardiovascular. Sin embargo, los datos epidemiológicos aún no son concluyentes.

Las estatinas son inhibidores de la 3-hidroxi 3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima interviene en la síntesis del colesterol y, al inhibir su actividad, las estatinas reducen la formación y liberación de colesterol LDL, y aumentan la actividad de su receptor, con la consiguiente disminución del colesterol LDL y triglicéridos, y el aumento del colesterol HDL. Además de sus efectos sobre los lípidos, las estatinas aumentan la integridad de la barrera hematoencefálica, mejoran la función de las células endoteliales, reducen la agregación plaquetaria, la proliferación de células musculares lisas y los marcadores de inflamación (Pinal-Fernández et al., 2018).

Las estatinas pueden clasificarse según sean solubles en agua (hidrófilas) o en lípidos (lipofílicas). La atorvastatina, la fluvastatina, la lovastatina y la simvastatina son estatinas lipofílicas y, por tanto, atraviesan la barrera hematoencefálica y las membranas celulares con mayor facilidad que sus equivalentes hidrofílicos (pravastatina) (Appleton et al., 2017; Beltrán Romero et al., 2021).

6.3.1 Estatinas, enfermedad cerebrovascular y prevención primaria

Desde el 2013 se han estado actualizando importantes directrices tanto norteamericanas y europeas que establecen parámetros sobre el uso de estatinas en la prevención primaria. Las directrices comparten el mismo concepto básico de asignar el tratamiento con estatinas a las personas que presentan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECA). Esto debido a una afección de alto riesgo bien definida (como diabetes) o debido a un alto riesgo estimado a 10 años de sufrir un primer episodio de ECA, al utilizar puntuaciones de riesgo específicas (Beltrán Romero et al., 2021; Mortensen & Falk, 2018; Mortensen & Nordestgaard, 2019).

No existen ensayos clínicos específicamente diseñados para evaluar el papel del tratamiento hipolipemiante propiamente en la prevención primaria de la enfermedad cerebrovascular como enfermedad única. En su lugar, los estudios de prevención primaria suelen incluir este resultado como parte de criterios de valoración combinados junto con otros resultados en otras enfermedades de riesgo cardiovascular. Existen datos secundarios de varios estudios de prevención primaria con estatinas, como los ensayos clínicos ALLHAT-LLT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack, Lipid-Lowering Therapy) y WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study), ambos con pravastatina, y los ensayos ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, Lipid-Lowering Arm) y CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) con atorvastatina (Beltrán Romero et al., 2021; Mortensen & Falk, 2018; Mortensen & Nordestgaard, 2019).

Estos análisis mostraron una reducción del riesgo relativo de sufrir un primer ictus del 9-11%, que no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, una estrategia más intensiva de reducción de lípidos con una estatina de alta potencia. Por ejemplo, con el uso de atorvastatina, se documentó una mayor reducción de los niveles de LDL, y se tradujo en una reducción significativa del riesgo relativo de sufrir acontecimientos cerebrovasculares en prevención primaria, del 27-

48%.(Beltrán Romero et al., 2021; Mortensen & Falk, 2018; Mortensen & Nordestgaard, 2019)

También en otros estudios se ha documentado que con alto riesgo de enfermedad vascular, la simvastatina (40 mg diarios) se asocia a una reducción del 20% del riesgo de ictus en comparación con el placebo y la atorvastatina 80 mg frente a 10 mg diarios, se asoció a una reducción del 25% del riesgo de ictus en el estudio Treating to New Targets . Se han demostrado reducciones significativas del riesgo de ictus por cada 1 mmol/l de reducción del colesterol LDL con el tratamiento con estatinas (Beltrán Romero et al., 2021).

Ahora, según el grupo de edad las pruebas de los ensayos clínicos respaldan el uso de estatinas para la prevención primaria en adultos mayores de 66 a 75 años. Este grupo de edad ha estado bien representado en los ensayos de prevención primaria con estatinas como el MEGA (Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese), CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) JUPITER (Justification for the Use of Statins in prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) y HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 . Todos han mostrado una mejora de los resultados a nivel de enfermedad aterosclerótica cardiovascular, con reducciones del riesgo relativo similares a las observadas en individuos más jóvenes.

En personas mayores de 75 años las guías no hacen mención, a excepción de la guía NICE, que si incluyen población adulta mayor hasta los 84 años. Estas proporcionan una indicación sólida y universal del uso de estatinas en el intervalo de 76 a 84 años de edad, así como también recomiendan tratamiento específico con atorvastatina 20 mg en individuos de 85 años. Sin embargo, está orientado más hacia la protección por enfermedad cardíaca (Beltrán Romero et al., 2021).

De forma global , el tratamiento con estatinas según las múltiples guías, se avala y se puede utilizar como prevención primaria. Por lo que se puede considerar en los

adultos mayores especialmente en presencia de hipertensión, tabaquismo, diabetes y dislipidemia así como basado en el riesgo estimado de ECV a 10 años. Siempre debe evaluarse de forma individual, sin embargo, con los criterios adecuados, estos también son candidatos a utilizar estatinas para prevención primaria. La extrapolación de los datos de eficacia y seguridad de las personas de más de 75 debe realizarse siempre con precaución, y, tomar en cuenta la comorbilidad, la polifarmacia, los posibles efectos secundarios y su esperanza de vida.

6.3.2 Estatinas, enfermedad cerebrovascular y prevención secundaria

Existen varios estudios donde se confirman los beneficios en la reducción total de los eventos cardiovasculares mayores y la mortalidad en pacientes con ictus previo, enfermedad cerebrovascular o ICT previamente documentada (Beltrán Romero et al., 2021; M. Lee et al., 2022). El estudio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) y el estudio TST (Treat Stroke to Target), evaluaron el tratamiento hipolipemiante y ambos ensayos hallaron un beneficio significativo del tratamiento en la prevención de eventos vasculares, incluido el ictus (Beltrán Romero et al., 2021; Kleindorfer et al., 2021a).

El SPARCL observó que atorvastatina 80 mg diarios reducía la recurrencia del ictus en pacientes sin otra indicación de estatinas. Donde se observó una reducción del 16% del riesgo relativo de ictus recurrente, porcentaje que se elevó al 43% para la reducción de ictus mortales específicamente. El estudio TST confirmó que el objetivo de LDL-C < 70 mg/dl era superior a un objetivo de 90 a 110 mg/dl para la prevención de eventos cardiovasculares graves. Es importante mencionar que, en estos estudios, no se evaluaron pacientes con enfermedad cerebrovascular de origen cardioembólico (Beltrán Romero et al., 2021; Kleindorfer et al., 2021a; M. Lee et al., 2022).

Estos dos ensayos están respaldados, además, por numerosos estudios de fármacos hipolipemiantes, que indican que los pacientes de alto riesgo de enfermedad aterosclerótica cardiovascular, deben recibir un tratamiento con

estatinas de alta intensidad. En caso de que el LDL se mantenga ≥ 70 mg/dl con estatinas a dosis máximas toleradas puede añadirse ezetimiba y un inhibidor de la PCSK-9 (evolocumab y alirocumab). Siempre es respaldado por los estudios que el ezetimiba sería el tratamiento de segunda línea para alcanzar el objetivo de LDL de < 70 mg/dl, antes de los inhibidores de la PCSK-9 en pacientes con ictus isquémico que no han alcanzado sus objetivos de LDL (Kleindorfer et al., 2021a; M. Lee et al., 2022).

Los efectos de las estatinas en otros tipos de ictus isquémico, por ejemplo, el embólico, no se han probado, adecuadamente, por lo que la evidencia no es tan sólida. Sin embargo, hay que recordar que en la mayoría de los casos estos pacientes se caracterizan por tener un riesgo cardiovascular aterosclerótico global elevado, conformado por la presencia de múltiples factores de riesgo. Por tanto, el tratamiento con estatinas si puede estar indicado para la prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica global (Kleindorfer et al., 2021a).

Actualmente, las guías establecen que, para el tratamiento con estatinas de alta intensidad, las directrices recomiendan atorvastatina 80 mg al día o rosuvastatina 20 mg al día, especialmente en pacientes de alto riesgo (Kleindorfer et al., 2021a). Los pacientes definidos como de alto riesgo se describen en el siguiente cuadro.

Tabla 5 Pacientes definidos de alto riesgo cardiovascular según la Guía 2021 para la prevención de ictus en pacientes con ictus previos o ICT previas (AHA/ASA)

<i>Riesgo alto: incluye antecedente de múltiples eventos mayores de riesgo cardiovascular o 1 evento mayor más múltiples factores de alto riesgo</i>
Eventos mayores de riesgo cardiovascular
- Historia de Ictus isquémico.
- Síndrome coronario agudo reciente (en los últimos 12 meses).
- Antecedente de infarto de miocardio (distinto del SCA reciente mencionado anteriormente).
- Enfermedad arterial periférica sintomática (antecedentes de claudicación con índice tobillo-brazo <0,85 o revascularización o amputaciones previas).
Factores de riesgo Mayores:
- Edad mayor a 65 años
- Hipercolesterolemia familiar heterocigota
- Antecedentes de cirugía de revascularización o intervención coronarias percutánea
- Diabetes
- Hipertensión
- Enfermedad renal crónica (tasa de filtración glomerular estimada, 15-59 mL-min-1-1,73 m-2)
- Fumado Activo

Los objetivos y la eficacia clínica de la reducción del LDL se definen y controlan mediante reducciones porcentuales del LDL en relación con los niveles basales. Los cambios en el estilo de vida y el tratamiento con estatinas los cuales suelen introducirse juntos, producen un cambio porcentual entre 4 y 12 semanas después de iniciar el tratamiento. Momento en el que puede evaluarse la eficacia del fármaco o el cumplimiento terapéutico inicial (Kleindorfer et al., 2021a; M. Lee et al., 2022).

Se han reportado algunos efectos adversos poco frecuentes, pero importantes a tomar en cuenta, entre ellos algunos estudios han informado de un aumento en los eventos cerebrales hemorrágicos en pacientes que reciben tratamiento con estatinas. Esto puede estar relacionado con el efecto de las estatinas en la coagulación. Se sabe que las estatinas inhiben la formación de coágulos sanguíneos al reducir la expresión del factor tisular y la agregación plaquetaria,

disminuyendo la creación de trombina y la expresión de su receptor en la superficie plaquetaria. Además, se ha demostrado que las estatinas disminuyen los niveles y la actividad de los factores procoagulantes, incluido el fibrinógeno y los factores V, VII y XIII, y promueven la actividad de la enzima fibrinolítica del plasminógeno durante el tratamiento.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que los estudios que han informado de un aumento en los eventos cerebrales hemorrágicos en pacientes que reciben tratamiento con estatinas son en su mayoría estudios observacionales. Esto significa que no se puede establecer una relación causal real entre el tratamiento con estatinas y el aumento de los eventos hemorrágicos (Pinal-Fernandez et al., 2018).

Este tema sigue siendo controversial, basado en los resultados de seguridad de los ensayos clínicos como el SPARCL. Estos incluyeron a pacientes con un ictus o un accidente isquémico transitorio previos, y que informaron de un mayor riesgo de hemorragia intracerebral entre los pacientes asignados al uso de estatinas, más específicamente con atorvastatina. Este riesgo parecía especialmente elevado en los pacientes con hemorragia intracerebral previa y no en pacientes sin enfermedad cerebrovascular documentada. No obstante, subanálisis posteriores de estos ensayos no han confirmado esta asociación y no se observó ningún aumento significativo del riesgo de hemorragia intracerebral entre los pacientes tratados con estatinas. De hecho, se notificó una reducción de la mortalidad por todas las causas y de todos los tipos de ictus con el tratamiento con estatinas (Beltrán Romero et al., 2021; Lee et al., 2022).

Según algunos estudios observacionales, la posible relación entre el uso de estatinas y la hemorragia intracerebral puede aumentar en pacientes con antecedentes de angiopatías cerebrales como la angiopatía amiloide cerebral. En este contexto, las directrices clínicas actuales describen que no hay datos suficientes para recomendar restricciones en el uso de estatinas en pacientes con

ictus previo, pero recomiendan precaución y observación en pacientes con hemorragia intracerebral espontánea (Beltrán Romero et al., 2021).

6.3.3 Estatinas y deterioro cognitivo

Existen algunas pruebas que sugieren los efectos protectores de las estatinas en la progresión de la enfermedad cerebrovascular y sus consecuencias cognitivas. Aunque no se puede afirmar con certeza, la mayoría de estos resultados se han relacionado con la disminución de las hiperintensidades de la sustancia blanca y la mejora del deterioro cognitivo (Appleton et al., 2017; Beltrán Romero et al., 2021).

Existen algunos estudios, como el ensayo PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in Elderly at Risk) con pravastatina, que mostró una tendencia hacia un menor número de nuevos infartos, pero no logró demostrar un efecto sobre la progresión de los volúmenes de las hiperintensidades de sustancia blanca. No se reportó ningún efecto sobre la función cognitiva, medida mediante el Mini examen del estado mental (MMSE), tras cuatro años de tratamiento (Appleton et al., 2017; Beltrán Romero et al., 2021). Lo que si se determinó fue que una mayor variabilidad de HDL se asociaba con un peor rendimiento en velocidad de procesamiento y memoria verbal entre los adultos mayores (Grasset et al., 2020) .

Los estudios más recientes utilizan protocolos de RMN y una evaluación cuantitativa de las hiperintensidades, mostrando resultados más concordantes. Se ha evidenciado que en pacientes con ECV de pequeño vaso, el tratamiento con estatinas se asocia a un menor riesgo de ictus, menor progresión de las hiperintensidades de sustancia blanca y deterioro cognitivo (Appleton et al., 2017; Beltrán Romero et al., 2021). Sin embargo, la mayoría de los estudios no son concluyentes y tienen resultados neutros. Esto debido a que las investigaciones analizadas varían criterios de inclusión. Algunos estudios incorporaron pacientes

con demencia grave o edades muy avanzadas, y se compararon estatinas con diferentes características farmacocinéticas, lo que genera un sesgo en resultados.

Es por esto, que la mayoría de la evidencia disponible hasta la fecha sugiere que las estatinas administradas en etapas avanzadas de la vida no tienen ningún efecto positivo en la prevención del deterioro cognitivo o la demencia vascular. (Appleton et al., 2017; Grasset et al., 2020). Debido a lo anterior, se ha generado una controversia sobre el beneficio potencial del tratamiento con estatinas en los trastornos cognitivos. Sin embargo, existen investigaciones de peso que respaldan la hipótesis del efecto neuroprotector de las estatinas y su impacto en prevención del DCV.

6.4 HTA – Terapia antihipertensiva

En la actualidad, el tratamiento antihipertensivo tiene como objetivo no solo reducir el riesgo cardiovascular, sino también considerar las características individuales del paciente (como edad, riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular en 10 años, enfermedades cardiovasculares previas y comorbilidades). Esto con el fin de determinar el nivel de presión arterial en el cual iniciar el tratamiento farmacológico antihipertensivo. Además, se busca establecer el nivel adecuado de reducción de la presión arterial que proporcione una protección óptima. En este apartado, nos centraremos en su impacto específico sobre la enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso.

Está bien establecido que los vasos cerebrales pequeños son uno de los objetivos clave de la hipertensión, lo que a largo plazo causa una alteración patológica de la pared vascular, un deterioro de las respuestas hemodinámicas que regulan la perfusión cerebral y una alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Todo esto provoca alteraciones en el microambiente cerebral, aumentando citoquinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno, lo que genera un estado neuroinflamatorio y una proliferación glial que son parte de los

cambios neurodegenerativos. Por lo tanto, el tratamiento antihipertensivo puede disminuir la progresión patológica (Su et al., 2021).

Además, se ha demostrado que el tratamiento antihipertensivo reduce significativamente los accidentes cerebrovasculares mortales, no mortales y totales (Parsons et al., 2016). Varios estudios han comparado el papel del tratamiento antihipertensivo en la enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso y han concluido que dicho tratamiento es un indicador de prevención de la progresión de las lesiones de sustancia blanca. Estos estudios muestran que el tratamiento antihipertensivo tiene un mayor efecto preventivo en este tipo de enfermedad (Su et al., 2021).

Estudios como el “Memory and Cognition in Decreased Hypertension” (MIND) del “Systolic Blood Pressure Intervention Trial” (SPRINT), demostraron una mejora de la cognición y la reserva cerebral en el grupo que recibió un control intensivo de la presión arterial. El control intensivo de la presión arterial se determinó por un valor de control de la presión arterial sistólica menor a 120 mmHG (Rashid et al., 2023; Su et al., 2021).

El estudio SPRINT se diseñó para determinar los efectos del control intensivo de la presión arterial sistólica en comparación con un control estándar en diferentes aspectos como la enfermedad cardiovascular, la función renal, el deterioro cognitivo, la demencia y la enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso. Los resultados del estudio mostraron que un control más intensivo de la presión arterial se asoció con una menor progresión de las lesiones de sustancia blanca, lo cual se determinó mediante el seguimiento por resonancia magnética. Estos hallazgos apoyan la idea de que el tratamiento intensivo de la presión arterial tiene asociaciones beneficiosas con los biomarcadores de la enfermedad de vasos pequeños (Rashid et al., 2023; Su et al., 2021) .

Resultados similares se han obtenido en ensayos como el INFINITY , PRESERVE, PROGRESS Y ACCORD-MIND. Se demostró que el control de la presión arterial se asoció a un aumento de la perfusión sanguínea, especialmente en el lóbulo occipital, aunque la causa de que el cambio se dé predominantemente en esta zona topográfica aún no está clara (Rashid et al., 2023).

Además, se analizó el impacto del control de la presión arterial en pacientes de edad muy avanzada en el estudio HYVET, el cual demostró una reducción significativa en la tasa de ictus mortales y no mortales del 30%, una reducción del 21% en la tasa de mortalidad por cualquier causa y una reducción del 23% en la tasa de mortalidad por causas cardiovasculares. Es importante destacar que, aunque este estudio utilizó cifras de presión arterial diferentes, no se encontró evidencia que sugiriera que la fragilidad modificara el impacto positivo del tratamiento antihipertensivo en esta población, ya que el estudio se enfocó principalmente en pacientes robustos (D. H. Lee et al., 2022).

Se han comparado los diferentes antihipertensivos y se sabe que cada uno de ellos tiene un efecto específico a nivel de la reversión de la hipertrofia y remodelado vascular. Por ejemplo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina revierten la hipertrofia y el remodelado vascular. Los bloqueantes de los receptores de angiotensina revierten el crecimiento patológico y la inflamación cerebrovasculares y pueden mejorar la distensibilidad vascular (Anniek E. van Rijssel et al., 2022). Los antagonistas del calcio pueden tener un efecto neuroprotector en la isquemia cerebral mediante la inhibición de la acumulación intracelular de calcio, que puede servir como desencadenante de lesiones celulares irreversibles (Anniek E. van Rijssel et al., 2022).

Sin embargo, al compararlos, no se ha demostrado efectos diferentes entre las distintas clases de antihipertensivos sobre la enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso y su progresión (Anniek E. van Rijssel et al., 2022; Parsons et al., 2016). Por lo que determinar la preferencia en alguno de ellos no se ha determinado en este tipo de patología. Asimismo, debe también tomarse en cuenta las demás

comorbilidades, así como efectos secundarios y características individuales de los pacientes a la hora de elegir el antihipertensivo .

Hay pruebas débiles de las diferencias entre regímenes de tratamiento de distinta intensidad o distintas clases de fármacos(Parsons et al., 2016) . Actualmente, los diuréticos, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) han demostrado ser beneficiosos indistintamente sobre la ECV. Se ha demostrado que la magnitud de la reducción de la presión arterial tiene un impacto más significativo sobre el riesgo vascular que la elección del agente antihipertensivo (Kleindorfer et al., 2021c).

Se han realizado estudios para determinar el efecto de las diferentes clases de antihipertensivos en el riesgo de demencia y deterioro cognitivo. En ensayos como SCOPE y HYVET, no se encontraron pruebas concluyentes de efectos significativos en la cognición según la clase de medicamento, ni se observó una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de demencia (Anniek E. van Rijssel et al., 2022; Kleindorfer et al., 2021c; Parsons et al., 2016).

Sobre el objetivo óptimo de presión arterial en pacientes hipertensos de edad avanzada, las guías difieren entre países. La guía para la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en adultos del Colegio Americano de Cardiología y la Sociedad Americana del Corazón (ACC/AHA) ha recomendado iniciar la medicación antihipertensiva cuando la presión arterial sistólica supera los 130 mmHg en pacientes de 65 años o más (J. H. Lee et al., 2019a; Levine et al., 2018) . Las directrices del ACC/AHA sugieren, además, que el perfil de riesgo/beneficio del tratamiento debe evaluarse si los pacientes tienen una alta carga de comorbilidad y/o una esperanza de vida limitada (J. H. Lee et al., 2019a; Levine et al., 2018).

Por otra parte, las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Hipertensión para el manejo de la hipertensión arterial recomiendan

que, en los pacientes de edad avanzada, la presión arterial debe intentar reducirse a un valor sistólico de 130 a 139 mmHg y a un valor diastólico de 70 a 79 mmHg, si se tolera (Williams et al., 2018). Además, las directrices del KSH (Sociedad Koreana de hipertensión) recomendaba iniciar el tratamiento antihipertensivo cuando la PA sistólica alcanzara 140 mmHg o más, con un objetivo de PA inferior a 140 mmHg en pacientes hipertensos de edad avanzada (J. H. Lee et al., 2019a). Aunque varía, como se puede observar, en el tratamiento de los pacientes hipertensos de edad avanzada; deben tenerse en cuenta diversos factores como las múltiples comorbilidades y el riesgo de efectos adversos como hipotensión ortostática, síncope, caídas, lesión renal y trastornos electrolíticos.

En la actualidad, las guías de prevención de enfermedad cerebrovascular (ECV) en pacientes con ictus y accidente isquémico transitorio establecen una serie de metas de tratamiento, las cuales se basan en diferentes estudios como RESPECT, PAST BP, PODCAST, PROFESS y la guía de hipertensión de la AHA. Estas metas de tratamiento cuentan con evidencia que respalda su eficacia y también establecen un umbral recomendado para el inicio de tratamiento antihipertensivo con el fin de prevenir eventos cerebrovasculares recurrentes. Es importante señalar que, si bien estas metas de tratamiento son útiles como referencia, es esencial individualizar el tratamiento en cada paciente, según sus necesidades particulares (Kleindorfer et al., 2021c).

Tabla 6 Manejo de la hipertensión para prevención de ECV recurrente y episodios vasculares

Manejo de la hipertensión, recomendaciones	
Evidencia IA	En los pacientes con hipertensión que sufren un ictus o ICT, el tratamiento con un diurético tiazídico, un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II es útil para disminuir la PA y reducir el riesgo de ictus.
Evidencia IB	En los pacientes con hipertensión que sufren un ictus o una ICT se recomienda un objetivo de PA en el consultorio de <130/80 mmHg para la mayoría de los pacientes con el fin de reducir el riesgo de ictus recurrente y de episodios vasculares.
Evidencia IB	En los pacientes con hipertensión que sufren un ictus o un AIT, se recomiendan regímenes farmacológicos individualizados que tengan en cuenta las comorbilidades del paciente, la clase farmacológica del agente y las preferencias del paciente. para maximizar la eficacia de los fármacos.
Evidencia 2ª	En pacientes sin antecedentes de hipertensión que sufren un ictus o un AIT y tienen una PA media en consulta $\geq$ 130/80 mmHg, el tratamiento con medicación antihipertensiva puede ser beneficioso para reducir el riesgo de ictus recurrente, HIC y otros eventos vasculares.

Tomado de la Guía para la prevención del ictus en pacientes con ictus y accidente isquémico transitorio. AHA/ ASA

6.4.1 Tratamiento antihipertensivo y fragilidad

En la población meta, para tomar decisiones sobre el tratamiento deben tenerse en cuenta varios factores específicos como lo son las multimorbilidad, polifarmacia, deterioro cognitivo y síndrome geriátricos que se puedan identificar, ya que todos estos factores pueden interferir en el control de la presión arterial (P. Liu et al., 2020). Existen estudios específicamente que incluyen adultos mayores como el estudio SPRINT donde se documentó la incidencia de acontecimientos adversos graves fue mayor en los pacientes frágiles que en los pacientes robustos (J. H. Lee et al., 2019b; P. Liu et al., 2020).

La hipotensión ortostática también es otra característica de los pacientes hipertensos frágiles de edad avanzada. La variabilidad y la sensibilidad de la presión arterial pueden ser un obstáculo para el control intensivo de la presión arterial, por lo que debe tenerse precaución al tratar este grupo de adultos mayores frágiles (J. H. Lee et al., 2019b; P. Liu et al., 2020). Debido a estas consideraciones, la toma de decisiones clínicas sobre la hipertensión en los adultos mayores no debe depender únicamente de la edad cronológica, sino que también debe tener en cuenta la evaluación global del riesgo de cada paciente, incluidas las comorbilidades, la fragilidad, el estado funcional y el riesgo de hipotensión ortostática (P. Liu et al., 2020).

Las guías actuales para la hipertensión recomiendan que los pacientes hipertensos mayores con fragilidad inicien monoterapia y, en general, intentar no prescribir más de dos antihipertensivo (Williams et al., 2018). Cuando la presión arterial sistólica desciende a <140 mmHg, los antihipertensivos deben reducirse tanto como sea posible. (P. Liu et al., 2020; Mallery et al., 2014).

6.5 Diabetes Mellitus 2 - Antidiabéticos

La DM2 como se ha mencionado en el capítulo de factores de riesgo se asocia con ECV de pequeño vaso y DCV tanto por mecanismos vasculares como por mecanismos directos de neurodegeneración, por lo que un adecuado control glicémico es clave (Rizzo et al., 2022). En la población geriátrica la optimización de la glicemia no se encuentra estandarizada y debe individualizarse con respecto al perfil funcional del paciente. En el caso de la presente revisión el énfasis del manejo de la DM2 como factor riesgo es prevenir las complicaciones microvasculares y evitar la progresión a demencia avanzada, sin embargo, el valor de HbA1c dependerá de cada caso particular (Isaac Ortiz López et al., 2022).

A continuación, se describen las recomendaciones para los objetivos de hemoglobina glicosilada en el control de DM2 en población adulta mayor.

Tabla 7. Objetivos de Glicemia en paciente DM2 adulto mayor según perfil funcional

Características del paciente	Racional	Objetivos de HbA1C
Saludable (pocas enfermedades crónicas coexistentes, estado cognitivo y funcional intacto)	Mayor esperanza de vida (>10 años)	< 7.0 -7.5%
Complicado / intermedio (múltiples enfermedades crónicas coexistentes o discapacidades de 2+ actividades de la vida diaria o discapacidad cognitiva leve o moderada).	Expectativa de vida intermedia (5-10 años), carga alta de tratamiento, vulnerabilidad a hipoglucemia, riesgo de caída.	< 8.0%
Muy complicado (enfermedad crónica terminal) o deterioro cognitivo moderado a severo o discapacidades de 2+ actividades de la vida diaria.	Esperanza de vida restante limitada, hace que los beneficios sean inciertos (< 5 años).	Evitar dependencia de HbA1c. Las decisiones de control glicémico deben basarse en evitar la hipoglucemia y la hiperglicemia sintomática

(Isaac Ortiz López et al., 2022)

6.5.1 Inhibidores del SGLT2

En este apartado se enfatizará en los antidiabéticos orales de clase iSGLT2 los cuales han evidenciado de manera reciente su impacto a nivel de neuroprotección. Las glifozinas son inhibidores de varios cotransportadores de sodio-glucosa (SGLT), principalmente a través de los túbulos contorneados proximales renales y del

epitelio intestinal. Tienen como mecanismo de acción principal la inhibición de los receptores SGLT2 en los túbulos proximales de los riñones y, por lo tanto, la disminución de los niveles de glucosa en sangre al bloquear su reabsorción en la orina, ocasionando diuresis osmótica y natriuresis (Pawlos et al., 2021; Rizzo et al., 2022).

Estos fármacos no son completamente selectivos para los correceptores SGLT2, sino que también afectan a SGLT1. Por ejemplo, la sotaglifozina tiene efecto dual, pero se caracteriza por una mayor selectividad por el SGLT1, seguida por la canaglifozina. En contraste, tanto la empaglifozina como la dapaglifozina son más selectivos por el SGLT2 (Hsieh & Sung, 2023; Rizzo et al., 2022).

De manera reciente, se ha documentado la presencia de estos receptores a nivel cerebral, existen varias isoformas de SGLT, predominantemente SGLT1 sobre SGLT2, localizadas en cerebelo, hipocampo, corteza frontal, núcleo caudado, putamen, la amígdala, corteza parietal y el núcleo paraventricular del hipotálamo. Anteriormente, se creía que la captación neuronal de glucosa era a través del transportador GLUT. Sin embargo, hay evidencia de la alta afinidad de los SGLT por la glucosa y su utilidad para el transporte neuronal, modulando su respuesta a través de los cambios de la glucosa sérica (Rizzo et al., 2022).

En el accidente cerebrovascular y la isquemia se produce un aumento significativo en la expresión de SGLT1 mayor que SGLT2, por lo que la inhibición de SGLT1 podría desempeñar un papel esencial en la supervivencia neuronal, especialmente cuando los niveles de glucosa son bajos o cuando hay hipoxia, ya que reducen la permeabilidad de la BHE y el edema cerebral al bloquearse la entrada de sodio y evitándose la despolarización que contribuye a la apoptosis neuronal. Esto explica el motivo de las glifozinas que tiene mayor efecto sobre SGLT1 como la sotoglifozina y canaglifozina pueden disminuir mayormente las complicaciones asociadas a la isquemia cerebral (Hsieh & Sung, 2023; Pawlos et al., 2021).

Los efectos neuroprotectores de los iSGLT2 son secundarios a la modulación de los factores de riesgo de ECV, llámese DM2, HTA, dislipidemia, obesidad, mediante efectos antiinflamatorios, pleiotrópicos, y antioxidantes al reducir la inflamación vascular, el estrés oxidativo y mejorar la disfunción endotelial (Rizzo et al., 2022). Algunos ensayos documentaron que estos fármacos al tener efectos protectores contra la insuficiencia cardíaca de manera indirecta disminuyen el riesgo de FA, conocida por ser un factor de riesgo de eventos cardioembólicos. Además, los SGLT2 tienen efecto antihipertensivo al causar diuresis osmótica, natriuresis, bloqueo del sistema simpático y del SRAA (Hsieh & Sung, 2023).

Están involucrados en la disminución de la aterosclerosis al inhibir las citoquinas inflamatorias, incluso juegan un papel fundamental al promover la polarización de los macrófagos aterogénicos tipo 1 (M1) a los macrófagos tipo 2 (M2). Estos últimos con perfil ateroprotector al secretar IL-1, IL-10 y colágeno. Incluso hay evidencia que los macrófagos M1 activan factores de transcripción proinflamatorios llamados STAT-1, por tanto, participan en el deterioro cognitivo, ya que los macrófagos perivasculares son la fuente del estrés oxidativo vascular al producir una gran cantidad de radicales libres cerca de la unidad neurovascular.

Los inhibidores de SGLT2 pueden reducir la aterosclerosis y el deterioro cognitivo a través de los macrófagos al inducir la polarización M2 y regular a la baja el STAT-1, además de mejorar estrés oxidativo, al mantener niveles normales de glucosa y promover la expresión de enzimas antioxidantes como el glutatión (Pawlos et al., 2021). A nivel cognitivo los iSGLT2 estimulan la plasticidad sináptica, la liberación de BDNF que modula la neurotransmisión y supervivencia neuronal mejorando aprendizaje y memoria (Hsieh & Sung, 2023; Pawlos et al., 2021). Tienen efectos anti-neuroinflamatorios; principalmente, la empaglifozina ha evidenciado la reducción de citoquinas proinflamatorias, previene el remodelado de la unidad neurovascular, la barrera hematoencefálica, los pericitos, los astrocitos, la microglía y los oligodendrocitos (Pawlos et al., 2021).

Otro aspecto documentado de las glifozinas a nivel de SNC es que tienen la capacidad de inhibir la acetilcolinesterasa, un neurotransmisor implicado en la fisiopatología del deterioro cognitivo vascular (Pawlos et al., 2021). Por lo que se puede concluir según lo revisado, que de manera teórica los iSGLT2 tiene efectos positivos en neuroprotección y a pesar de que no reducen el riesgo de incidencia de accidente cerebrovascular isquémico, afectan los factores de riesgo cerebrovasculares más importantes. Sin embargo, se necesitan más estudios a largo plazo para establecer los efectos ateroprotectores y neuroprotectores, ya que no son inmediatos y ameritan una ingesta crónica de iSGLT2 y un seguimiento prolongado.

Tabla 8 Comparación de los efectos pleiotrópicos de los ISGLT2

Fármacos	Sotaglifozina	Canaglifozina	Dapaglifozina	Empaglifozina
Selectividad SGLT2 / SGLT1	20 veces	250 veces	1200 veces	2500 veces
Inhibición AChE	+	++++ potente	++	+++
Aumento BDF	-	-	-	Sí
Antiinflamatorio	-	Sí	Sí	Sí
Protección BHE	-	-	-	Sí
Reducción estrés oxidativo	Sí	Sí	Sí	Sí
Protección Remodelacion unidad neurovascular	-	-	-	Sí

Reducción de daño cerebral isquemia/reperfusión	Sí	-	-	Sí
--	----	---	---	----

(Pawlos et al., 2021)

6.6 Manejo de la Hiperhomocisteinemia como prevención de la ECV de Pequeño Vaso.

La homocisteína sirve como intermediario en las reacciones de metilación. Se forma a partir de la metionina y se puede transformar en cisteína o bien convertirse nuevamente a metionina. Durante este proceso intervienen enzimas y tres vitaminas, el ácido fólico, B12, y B6. Por lo que una deficiencia o disfunción de estas puede causar hiperhomocisteinemia (Kaye et al, 2020).

A pesar de que las deficiencias de las 3 vitaminas del complejo B mencionadas inicialmente están implicadas en la fisiopatología de la hiperhomocisteinemia, se ha descrito que el ácido fólico es el determinante más importante de la homocisteína. De hecho se han realizado estudios comparativos entre el beneficio de corregir la hiperhomocisteinemia con ácido fólico versus vitamina B12 y otras vitaminas del complejo B, que evidencian el descenso es superior cuando se suplementaba con ácido fólico a dosis de 0,5 a 5,0 mg, lo cual reducía los niveles de homocisteína en un 25% versus un 7% si se compara con vitamina B12 a dosis de 1 mg, y sin efecto significativo al usar adicionalmente 50 mg de vitamina B6. Este último, no se comparó en monoterapia (Kaye et al, 2020).

Aunque la recomendación principal es la suplementación con ácido fólico, es importante tomar en consideración que en países donde se implementa la fortificación con folato es muy posible que la hiperhomocisteinemia esté ligada a la deficiencia de vitamina B12. Por lo tanto, deben analizarse dichos niveles vitamínicos. Idealmente medir la porción activa de B12 o bien medir el ácido

metilmalónico, el cual es uno de los metabolitos que se elevan en caso de deficiencia. El punto de inflexión para la B12 sérica en el cual tanto el ácido metilmalónico y la homocisteína se elevan es de 400 pmol/L. Esto significa que muchos pacientes con rango normal de la B12 sérica tienen una deficiencia metabólica (Li et al., 2021).

Una de las principales interrogantes es en qué momento debe corregirse la hiperhomocisteinemia, a la fecha los estudios difieren si la suplementación con vitaminas del complejo B deben iniciarse como prevención primaria, es decir previo a la manifestación de ECV de pequeño vaso. Los resultados no han sido concluyentes en si existe beneficio de manera preventiva. Sin embargo, el retraso del tratamiento puede ser una causa de mala respuesta por lo que en la mayoría de los casos deben iniciarse la suplementación (Moretti et al., 2017).

Se ha evidenciado que desde el inicio de la elevación de homocisteína comienza el daño al endotelio que precede a la lesión de la microvasculatura, incluso antes de que se manifieste la enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso (Li et al., 2021). Otro punto cuestionable ha sido en qué momento de la evolución de la enfermedad cerebrovascular tiene impacto la corrección de la hiperhomocisteinemia, ya que es el mayor beneficio cuando se corrige en ECV de pequeño vaso temprana o preclínica que cuando ha ocurrido un ictus isquémico. Por lo que el efecto terapéutico está estrechamente relacionado con el momento de inicio de la suplementación, los pacientes con niveles iniciales bajos de homocisteína tienen mejores resultados que aquellos con niveles altos (Li et al., 2021).

En cuanto a eventos vasculares mayores o en términos de mortalidad la suplementación no ha comprobado tener eficacia, esto posiblemente al no ser la hiperhomocisteinemia el único factor de riesgo presente. La mayoría de las pacientes con enfermedad cerebrovascular asocian comorbilidades como HTA, DM2, obesidad y sedentarismo, que pueden enmascarar la eficacia percibida con

las vitaminas del complejo B como tratamiento de la hiperhomocisteinemia, compartiéndose muchas de las vías fisiopatológicas de lesión vascular.

Otra de las teorías planteadas es que la hiperhomocisteinemia podría ser un marcador de enfermedad vascular y no una causa, pero para aseverar esto se necesita más estudios a largo plazo (Kaye et al, 2020). De manera general, pese a que existen muchas interrogantes para hacer una recomendación fuerte en términos de progresión de ECV, y no tiene un impacto directamente relacionado con el deterioro cognitivo. Los niveles elevados de homocisteína tienen implicaciones vasculares estadísticamente establecidas. El diagnóstico es mediante un análisis de sangre sencillo, y la corrección con vitaminas del complejo B, con ácido fólico a dosis de 0.5 mg a 5 mg y cianocobalamina 1mg , resultan en una terapia de bajo costo, con pocos efectos adversos y con una alta posibilidad de beneficios como “coadyuvantes” de la progresión ECV de pequeño vaso (Kaye et al, 2020).

7.Medicamentos emergentes en el manejo de la ECV de pequeño vaso

7.1 Cilostazol

El cilostazol es un fármaco inhibidor de la fosfodiesterasa 3', potencia la vía de la Prostaciclina y AMP cíclico con poco efecto antiplaquetario. Tiene diversos mecanismos de acción y se cree que el efecto protector no se debe sólo al efecto antiplaquetario, sino también a los efectos sobre otros factores asociados a la formación de trombos (McHutchison et al., 2020). El cilostazol puede aumentar la producción de óxido nítrico en las células endoteliales vasculares humanas, lo que puede provocar la dilatación de los vasos sanguíneos, inhibir la proliferación de células musculares lisas, reducir las concentraciones intracelulares de iones de calcio, aumentar los niveles plasmáticos de HDL , reducir los niveles plasmáticos de triglicéridos, potenciar la angiogénesis y reducir la inflamación(Bouasquevisque et al., 2019; McHutchison et al., 2020).

Estas propiedades podrían contribuir a la prevención de acontecimientos vasculares secundarios graves (McHutchison et al., 2020). También se ha demostrado su efecto a nivel de función hemodinámica sistémica y reducción de hiperintensidades de sustancia blanca (Blair et al., 2019). El cilostazol se ha utilizado como prevención secundaria en ECV y estudios han demostrado su eficacia. Sin embargo, las revisiones han estado limitadas por la población estudiada que en su mayoría es asiática; por los tiempos de exposición al fármaco los cuales han sido variables, y por las diferentes comparaciones realizadas contra placebo y otros fármacos antiagregantes como la aspirina y el clopidogrel.

A pesar de lo anterior las revisiones sistemáticas han documentado que el cilostazol previene la recurrencia de eventos cerebrovasculares tanto hemorrágicos como isquémicos con incluso dos semanas desde su inicio posterior al ictus (McHutchison et al., 2020). Además, es un fármaco seguro en perfil de efectos adversos, se han reportado en su mayoría cefalea, mareos, palpitaciones, taquicardia y diarrea, incluso no se han descrito riesgos mayores con el tratamiento a largo plazo, ni se ha documentado mayor incidencia de hemorragia intracraneal (McHutchison et al., 2020; Wardlaw et al., 2020).

En el 2019 se publicó el estudio LACI -1, con el fin de comparar el efecto del cilostazol a dosis de 100 mg dos veces al día como monoterapia o combinado con isosorbide en pacientes con ECV lacunar. El LACI-1 incluyó 57 participantes dentro de ellos pacientes adultos mayores y de mediana edad, los cuales fueron seguidos por 1.5 años. Además, excluyó pacientes con deterioro cognitivo y puntajes de MOCA menores a 20. Sin embargo, se les dio seguimiento con pruebas de evaluación cognitiva, como el Trail Making Test A y B, documentándose mejoría en los tiempos de realización de las pruebas. Lo anterior se tradujo como una mejoría en la función cognitiva (Blair et al., 2019; McHutchison et al., 2020). Con respecto a estudios de imagen se hizo evaluación con RMN en secuencia FLAIR/T2 documentándose disminución en hiperintensidades de sustancia blanca en los pacientes que se les administró cilostazol (Blair et al., 2019).

Otro estudio más reciente es el LACI-2 con una mayor muestra de 400 pacientes, evaluó igualmente la eficacia del cilostazol solo y en conjunto con donadores de óxido nítrico como en el ensayo LACI-1. No obstante, este estudio se encuentra pendiente de publicación de resultados. Uno de los inconvenientes de la mayoría de los estudios es que el seguimiento ha sido a corto plazo y la enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso es una patología de curso lento y progresivo por lo que el seguimiento debe ser más prolongado para investigar los efectos clínicos y cambios de neuroimagen. En la actualidad, se han identificado limitaciones en la inclusión de grupos étnicos diversos en los estudios que evalúan la eficacia del cilostazol en la prevención de ictus. Debido a esto, no se ha podido corroborar plenamente el impacto del cilostazol en estos grupos (Wardlaw et al., 2020).

Secundario a esta falta de datos concluyentes, en las guías del 2021 de la Asociación Americana del Corazón/Accidente Cerebrovascular (AHA/ASA) sobre la prevención de ictus en pacientes con antecedentes de este trastorno o de ICT, se establece un nivel de evidencia 2B. Este nivel indica que se puede considerar el uso del cilostazol, pero su efectividad aún no está completamente establecida (Kleindorfer et al., 2021c).

7.2 Donador de Óxido Nítrico

Mononitrato de Isosorbide / Trinitrato de Glicerilo

En los ECV agudos y crónicos los niveles de óxido nítrico se reducen. Por lo que los fármacos donadores de ON pueden tener efectos beneficiosos en la ECV de pequeño vaso al contribuir con la preservación de la barrera hematoencefálica, son antiinflamatorios al evitar la quimiotaxis y adhesión leucocitaria, mejoran la vasodilatación cerebral cumpliendo funciones neuroprotectoras (Blair et al., 2019) Está ampliamente descrito el beneficio de los donadores de óxido nítrico en pacientes con cardiopatía isquémica, sin embargo, a nivel de microvasculatura de SNC los estudios son más limitados.

El isosorbide es un nitrato orgánico donador de ON, su efecto vasodilatador y anti isquémico implican la bioactivación y liberación de óxido nítrico. En el estudio LACI-1 se utilizaron dosis de 25 mg dos veces al día de mononitrato de isosorbide, los cuales fueron adecuadamente tolerados con un buen perfil de seguridad. Se evaluaron diferentes aspectos entre ellos cognición, y efectos hematológicos. La cognición mejoró en evaluaciones de Trail making test A, pero sin mejoría en parte B, desde el punto de vista hematológico no hubo diferencia en función plaquetaria o de hemoglobina (Blair et al., 2019; Wardlaw et al., 2020).

El LACI-1 reportó adecuada tolerancia a efectos adversos; sin embargo, los resultados clínicos fueron limitados en cuanto a mejoras cognitivas y en los resultados radiológicos para disminuir la progresión de la enfermedad microvascular. Por lo que no se emitió una recomendación fuerte con respecto al uso de isosorbide (Clancy et al., 2021). Un estudio encontró una mejora cognitiva significativa al administrar óxido nítrico a los pacientes dentro de las primeras seis horas posteriores al accidente cerebrovascular. Sin embargo, no se puede concluir definitivamente su efectividad, ya que otros ensayos han evaluado su aplicación a las cuatro horas después del ictus sin demostrar un resultado clínico superior (Clancy et al., 2021).

En el estudio LACI-2 se utilizó una dosis diaria de 40-60 mg de isosorbide, pero aún no se han publicado todos los datos necesarios para emitir una recomendación sólida. Debido al mecanismo vasodilatador de los nitratos es frecuente la presentación de efectos adversos como hipotensión, cefalea, y mareos, con el consecuente aumento de riesgo caídas en población adulta mayor. Por lo que su uso no debe ser generalizado y se debe individualizar riesgo beneficio de estos fármacos, en especial si existen comorbilidades que contraindiquen su uso.

7.3 Inhibidores de la Xantina Oxidasa

El alopurinol es un fármaco inhibidor de la xantina oxidasa, aumenta la disponibilidad del óxido nítrico, tiene efectos antiinflamatorios, reduce la rigidez en las grandes arterias, evita la disfunción endotelial, mejora la distensibilidad, reduce la hipertrofia ventricular izquierda y modula la presión arterial (Bath & Wardlaw, 2015). Los niveles sanguíneos elevados de ácido úrico se relacionan con deterioro cognitivo vascular, mayor riesgo de un primer accidente cerebrovascular y recurrencia de este, así como un peor resultado posterior al ictus isquémico (Bath & Wardlaw, 2015). El riesgo cardiovascular aumentado en pacientes con hiperuricemia está dado principalmente por el efecto que tiene sobre la presión arterial sistémica (Dawson et al., 2023).

Se realizó un estudio durante 104 semanas nombrado XILO-FIST donde se comparó el efecto del alopurinol vs placebo en pacientes con ECV isquémico. Se utilizó una dosis de 300 mg cada 12 horas de alopurinol en pacientes con AEC >60ml/min. Este se inició cuatro semanas posteriores al evento cerebrovascular isquémico. En este ensayo no se evidenció cambio en el volumen de las hiperintensidades de sustancia blanca posterior al tratamiento, pero sí hubo mejoría en cifras de presión arterial a partir de la semana cuatro, manteniéndose este efecto por dos años de seguimiento. Sin embargo, los cambios en presión arterial no fueron estadísticamente significativos, ya que considerando que la hipertensión es uno de los principales factores de riesgo de lesiones isquémicas de sustancia blanca, el descenso de presión arterial fue insuficiente para causar una diferencia en el volumen de las zonas de infarto (Dawson et al., 2023).

Otro aspecto importante es que la respuesta generada por el alopurinol sobre el descenso de la presión arterial es mayor en los pacientes con hiperuricemia que en los que manejan niveles normales de ácido úrico. Inclusive se ha documentado que este beneficio es superior en pacientes jóvenes que en adultos mayores. Esto

probablemente porque la hiperuricemia prolongada se vuelve insensible a la reducción en los adultos mayores, requiriendo quizás una dosis más alta de alopurinol para ver efectos sobre la presión arterial (Dawson et al., 2023). A pesar de los beneficios teóricos del alopurinol, los estudios actuales han demostrado que los efectos antiinflamatorios y vasodilatadores son insuficientes para modificar los marcadores de ECV de pequeño vaso y el riesgo de ECV recurrente (Dawson et al., 2023).

7.4 Vitamina D

La deficiencia de la vitamina D causa toxicidad neuronal afectando su plasticidad, potencia la inflamación y reduce la respuesta endotelial ante los procesos de oxidación. Por lo que la vitamina D posee múltiples efectos positivos en términos de neuroprotección y neurogénesis. Esta mantiene las funciones de las mitocondrias reduciendo la formación de ROS, regula la expresión de glutatión y superóxido dismutasa, y tiene efecto inhibitorio en la proliferación de células de musculo liso que contribuyen al riesgo vascular (Moretti et al., 2017; Wang et al, 2023) .

Puede prevenir la aterosclerosis, el cual es un factor ampliamente descrito en el deterioro cognitivo vascular. Además, la vitamina D está involucrada en el metabolismo y síntesis de neurotransmisores, incluida la acetilcolina, dopamina, GABA, glutamato y glutamina. De este modo, podría mediar el influjo de calcio intracelular; al reducir la excitotoxicidad y la apoptosis neuronal. Además, contribuye a disminuir la permeabilidad de la barrera hematoencefálica ante los estados de isquemia e hipoxia (Wang et al, 2023)

Asimismo, ha demostrado reducir la síntesis de interleucina 12, PCR y TNF al interferir con la señalización de NFkB. Además, la activación del receptor de la vitamina D (VDR) se ha relacionado con la protección contra el daño cerebral isquémico, gracias a su capacidad para influir en la quinasa 1-2 regulada por señales extracelulares (Román et al., 2019). La vitamina D al inhibir la entrada de

calcio a nivel endotelial disminuye la liberación de sustancias vasoconstrictoras induciendo vasodilatación de la microvasculatura, además se describe que regula la expresión endotelial de óxido nítrico evitando la agregación plaquetaria y la disfunción endotelial, evita la remodelación de las arterias cerebrales y el vasoespasmo (Wang et al, 2023).

Se ha documentado que los niveles de vitamina D bajos son más frecuentes en pacientes con demencia tanto degenerativas como de tipo subcortical o vascular de pequeño vaso (Moretti et al., 2017). La suplementación con vitamina D reduce la presión arterial en pacientes hipertensos, ya que tiene efectos en el SRAA, al regular de manera negativa el gen de renina. Por tanto, los preparados de vitamina D bajos en calcio podrían ser eficaces en la prevención o coadyuvancia de la HTA. Otro beneficio reportado es que mejora los niveles de glicemia en diabéticos (Román et al., 2019).

No existe una dosificación estándar y los estudios han utilizado desde 800 UI al día hasta 50,000 UI a la semana, incluso se ha utilizado la 1.25(OH) a dosis de 0.1 mcg/kg/día, por lo que la dosificación va a ser variable según cada paciente y su requerimiento. Se propone como meta mantener los niveles séricos de vitamina D entre 75 nmol/L y, preferiblemente, 100–150 nmol/L para lograr los beneficios óptimos generales de la suplementación (Wang et al, 2023).

La evidencia sugiere que se requieren más estudios para determinar el beneficio de la vitamina D, pues no se tiene claro si se presentan únicamente en caso de la deficiencia vitamínica o incluso con niveles normales. Además, la vitamina D no es inocua y en exceso aumenta el riesgo de efectos adversos como intoxicación por vitamina D e hipercalcemia.

8.Nutraceuticos

El enfoque nutracéutico podría tener un efecto sobre la integridad sináptica y por lo tanto, podría ser útil en muchas condiciones clínicas como la enfermedad vascular (Moretti & Peinkhofer, 2019) . A continuación, se revisarán algunos de los suplementos descritos como potencialmente beneficiosos en la ECV de pequeño vaso y por ende en la prevención del DCV.

8.1 Citicolina y su rol en el Deterioro Cognitivo Vascular

La colina es un nutriente esencial para los humanos, es el precursor de la síntesis de fosfolípidos de membrana conocido como fosfatidilcolina y el neurotransmisor acetilcolina (Moretti & Peinkhofer, 2019). Es producida a nivel endógeno como CDP-colina (citidina-5'-colina, compuesto bioquímicamente por ribosa, pirofosfato, citosina y colina), y se llama Citicolina al fabricarse como fármaco/suplemento. Así pues, al administrarse de manera exógena se absorbe como citidina y colina los cuales son resintetizados por el cerebro en citidina trifosfatofosfocolina. Además, como características farmacocinéticas se ha documentado su metabolismo hepático e intestinal con excreción renal, fecal y a nivel de dióxido de carbono (Gareri et al., 2015).

Entre sus ventajas, se ha descrito su efecto beneficioso en el deterioro cognitivo ante situaciones de hipoxia e isquemia inhibiendo la apoptosis a través de la reparación de la ATPasa mitocondrial, de la actividad de membrana Na/K/ATPasa y puede regenerar las superficies celulares dañadas (Jasielski et al., 2020). Además, potencia la neuroplasticidad por diferentes mecanismos. Se describen entre ellos:

- Preservación de la integridad y función de membrana neuronal controlando la excitotoxicidad, al disminuir los niveles de glutamato.
- Es un precursor natural la síntesis de fosfolípidos, por lo que funciona como fuente para diversas vías metabólicas, como la síntesis de acetilcolina

mencionada, mejora la transmisión neuronal colinérgica y contribuye al aumento de noradrenalina, serotonina y dopamina. Se ha propuesto que el efecto colinérgico influye en la producción de citoquinas y en los efectos neurotróficos en la microvasculatura.

- Previene la pérdida de cardiolipina necesaria para el transporte de electrones mitocondriales.
- Regula respuestas inmunológicas de proteínas quinasas implicadas en la apoptosis neuronal. Se cree que bloquea la inflamación provocada por la isquemia mediante la inhibición de la fosfolipasa A2, la cual está implicada en la síntesis de ácido araquidónico (Gareri et al., 2015; Jasielski et al., 2020).

Otro mecanismo probable de neuroprotección es el aumento de la expresión de las sirtuinas. Estas son proteínas desacetilasas dependientes del NAD, capaces de regular el envejecimiento. La sirtuina 1 (SIRT 1), principalmente, funciona como un regulador de la auto-renovación de las células madre neuronales del hipocampo y de las células progenitoras neuronales, con efecto protector a nivel cerebral (Gareri et al., 2015).

De los beneficios descritos en el DCV, es la mejoría en dominios cognitivos tales como memoria, atención, recuerdo diferido y memoria verbal. Tiene además efecto en trastornos de conducta, principalmente, depresión. Posiblemente, al aumentar los niveles de noradrenalina, serotonina y dopamina. La dosis recomendada es de 1000 mg al día vía oral y debe administrarse de manera crónica durante al menos 6 meses para lograr el efecto neuroprotector. Incluso se ha visto que puede mejorar las funciones cognitivas en personas sanas, con efecto positivo en el aprendizaje y mejora el pronóstico posterior a un ECV agudo, al tener un efecto protector sobre los astrocitos y neuronas, regulando la angiogénesis y el tejido dañado por la isquemia (Jasielski et al., 2020).

La citicolina tiene un adecuado perfil de seguridad, los efectos adversos principales son intolerancia gastrointestinal, agitación durante los primeros días de tratamiento y cefalea autolimitada. Por lo que los beneficios posiblemente superan los riesgos

para su prescripción en el deterioro cognitivo vascular, ya que los estudios de manera general han evidenciado la disminución de la progresión y mejora en el funcionamiento diario medido por escalas de valoración funcional. Es decir, podría considerarse su uso, incluso con una utilidad mayor en pacientes que presenten de manera asociada trastornos del ánimo (Gareri et al., 2015).

Uno de los inconvenientes es que las investigaciones sobre el efecto en ECV ha sido posterior al ictus isquémico y no centrado en la ECV de pequeño vaso. Por lo que se necesitan estudios para valorar si se puede traslapar los beneficios del daño de gran vaso (Gareri et al., 2015; Jasielski et al., 2020).

8.2 Polifenoles

Los polifenoles tienen efecto pleiotrópico y antioxidante. Existe evidencia que los polifenoles pueden contrarrestar la neurodegeneración, con un potencial rol en la prevención y el manejo de la demencia (Manzzanti y Giacomo, 2016). En la presente revisión se enfatizará en el resveratrol y la cúrcuma.

8.2.1 Resveratrol

Es un tipo de polifenol no flavonoide perteneciente al estilbeno, se encuentra presente en las uvas, maní, la soya y algunas bayas. El vino tinto es la fuente dietética más importante de resveratrol debido a las altas concentraciones que se encuentra en la cáscara de la uva (Banez et al., 2020). Se ha descrito su efecto beneficioso antienvjecimiento y a nivel de enfermedades neurodegenerativas al ser anti-amiloidogénico. Sin embargo, en la presente revisión se enfocará en la capacidad vasculoprotectora de este nutraceutico (Manzzanti y Giacomo, 2016).

De las funciones descritas es que tiene potencial antioxidante, regula al alza la expresión del óxido nítrico sintasa, elimina las especies reactivas de oxígeno y los radicales inducidos por hidroxilo y superóxido, además, suprime la oxidación de LDL y la agregación plaquetaria, logrando con ello un alto potencial anti-aterogénico

(Banez et al., 2020; Breuss et al., 2019). El Resveratrol mejora la capacidad metabólica, el aumento de la síntesis de óxido nítrico por parte de las células endoteliales, la supresión de la proliferación de células del músculo liso vascular y promueve la autofagia, inclusive estudios han reportado mejoría en el flujo sanguíneo cerebral (Breuss et al., 2019).

En investigación en modelos animales el resveratrol contrarrestó los efectos nocivos producto de la obesidad y redujo la resistencia a la insulina. Inclusive, un estudio en pacientes obesos evidenció que el consumo de Resveratrol por 30 días provocó reducción de glicemia ayunas, triglicéridos, cifras de presión arterial, y pérdida de peso, con cambios metabólicos que imitaron un modelo de restricción calórica. Es antiinflamatorio al inhibir TNF- α , IL-1 β e IL-6, además, comparte mecanismos con la aspirina al bloquear la COX-1, y COX-2 inhibiendo las prostaglandinas (Banez et al., 2020; Manzanti y Giacomo, 2016).

Desde el punto de vista cognitivo mejora las funciones al actuar en un grupo de enzimas llamadas sirtuinas principalmente la SIRT-1, involucrada en plasticidad sináptica (Gao et al., 2010). Inclusive existen estudios donde muestran que la combinación con citicolina, el cual también es un activador de la SIRT1, tiene efecto sinérgico en la reducción del volumen de infarto cerebral. Es bien tolerado, únicamente se han reportado efectos adversos de tipo gastrointestinal leve - moderados con dosis altas de 2000 mg BID. Los estudios difieren tanto en dosificación de Resveratrol como en tiempo de tratamiento, pues se han utilizado desde 5 mg hasta los 5000 mg diarios por periodos que van de días a meses (Breuss et al., 2019).

A pesar de que no existe un estudio propiamente orientado a la prevención de ECV de pequeño vaso y deterioro cognitivo vascular, el Resveratrol actúa por múltiples vías que están implicadas en la fisiopatología de la lesión microvascular. Además, mejora en modelos de investigación patologías como DM2, aterosclerosis, e HTA, los cuales son factores riesgo clave en el desarrollo de la patología cerebrovascular.

Intuyéndose que su uso podría tener un beneficio indirecto al mejorar la carga vascular. Corresponde a un nutraceutico de bajo costo, con un adecuado perfil de seguridad y pocos efectos adversos, por lo que, aunque no haya una evidencia directamente implicada puede recomendarse su uso como coadyuvante.

De los mayores inconvenientes es que los estudios han sido muy heterogéneos tanto en características demográficas como en grupos etarios, y muchas de las investigaciones se han realizado en modelos animales (ratas, conejos, monos Rhesus). De este modo, no se puede hacer una recomendación fuerte sobre su uso ni tampoco sobre en qué momento de la vida iniciarse la suplementación.

8.2.2 Cúrcuma

La curcumina es un polifenol obtenido de la cúrcuma, con múltiples beneficios en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Se ha descrito su efecto antiinflamatorio, antioxidante, anti carcinógeno, tiene propiedades vasodilatadoras e hipoglicemiantes y se ha considerado cardioprotector. Las investigaciones han mostrado como la suplementación con curcumina disminuye los niveles de glicemia, TNF- α , e IL-6, teniendo un efecto beneficioso en la función de las células B pancreáticas y mejorando la sensibilidad de la insulina en modelos animales (Manzzanti y Giacomo, 2016; Tang et al., 2020)

Sin embargo, el enfoque principal de esta revisión será determinar las propiedades neuroprotectoras (Manzzanti y Giacomo, 2016). Se ha descrito la capacidad de la cúrcuma para inhibir la formación y agregación de las placas de β -amiloide, y disminuye la inflamación a través de la regulación a la baja del NF- κ B un factor de transcripción crítico para la inhibición de citoquinas inflamatorias, por lo que se produce descenso de TNF- α L-1, IL-2-6-8 y -12. In vitro los estudios han evidenciado que la curcumina elimina el óxido nítrico y radicales libres. Al tener propiedades

antioxidantes inhibe la oxidación del LDL y, por ende, reduce significativamente la placa aterosclerótica (Banez et al., 2020).

Así pues, estudios en humanos han documentado la mejoría en disfunción endotelial al reducir el estrés oxidativo y mejorar la biodisponibilidad de óxido nítrico, en estos pacientes se administró cúrcuma en dosis bajas de 15 mg tres veces al día viéndose un descenso de LDL y un aumento de HDL, aunque no estadísticamente significativos ni superiores al placebo (Banez et al., 2020). La curcumina mejora la tolerancia del cerebro al estrés al inducir enzimas antioxidantes, hemooxigenasa-1 y el contenido de glutatión (Manzzanti y Giacomo, 2016)

Existe un estudio realizado en población obesa y con sobrepeso, de edad media, entre los 40 y 80 años, que, además, asociaban demencia, enfermedad cerebrovascular e hipertensión arterial, donde se administraron 800 mg de curcumina durante 16 semanas. El objetivo del estudio era probar la eficacia de la curcumina a nivel cerebral, al medirlo en términos de función cognitiva, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, memoria episódica, flexibilidad cognitiva y lenguaje. En conclusión, la curcumina mejoró el rendimiento cognitivo principalmente en memoria de trabajo y verbal, aunque no fue estadísticamente significativo y desde el punto de vista cerebrovascular no mejoró ningún biomarcador (Kuszeowski et al., 2020).

Uno de los principales inconvenientes para establecer una recomendación sólida sobre la suplementación con curcumina es la poca evidencia contundente, la heterogeneidad de los estudios en humanos y su limitado número en comparación con los estudios en modelos animales. Además, los participantes en los estudios han presentado una amplia variedad de rangos de edad, desde los 45 hasta los 74 años, y muchos han excluido a aquellos con patologías vasculares, por lo que no se ha evaluado específicamente su efecto en estos pacientes. La dosificación de curcumina también ha sido variable en los estudios y la mayoría de ellos han

demostrado mayormente su impacto cardioprotector en lugar de su efecto neuroprotector en la enfermedad cerebrovascular y el deterioro cognitivo vascular.

Es importante tener en cuenta estas limitaciones al interpretar los resultados de los estudios y considerar la necesidad de realizar más investigaciones en humanos que permitan establecer de manera más clara los beneficios y riesgos de la suplementación con curcumina en estas afecciones. Además, la curcumina tiene una baja biodisponibilidad y se metaboliza rápidamente en el cuerpo, lo que puede limitar su efectividad como suplemento (Tang et al., 2020).

8.3 Ácidos Grasos Poliinsaturados Omega 3 EPA Ácido Eicosapentaenoico y DHA Ácido Docosahexaenoico

Actualmente, el manejo de la ECV de pequeño vaso y de hiperintensidades de sustancia blanca de origen vascular se limita a cambios en el estilo de vida y control de factores de riesgo. Por lo que es fundamental centrarse en la salud vascular a lo largo de la vida como estrategia de prevención. Un aporte adecuado de alimentos y suplementos que incluyen ácidos grasos poliinsaturados omega-3, pueden brindar una importante opción terapéutica. En este apartado se abordarán los efectos del omega 3 sobre la prevención de ECV y DCV (Molfino et al., 2014).

Existen los ácidos grasos poliinsaturados o PUFA, tanto omega 6, los cuales son proinflamatorios y están derivados del ácido linoleico que se metabolizan en ácido araquidónico. Los PUFA tipo omega 3 (EPA, DHA) derivados del ácido alfa linolénico, que es un ácido graso esencial. Estos últimos, con propiedades contrarias al ser antiinflamatorios (Molfino et al., 2014).

Uno de los principales efectos del omega 3 es sobre la aterosclerosis. La formación de placas de ateroma involucra el reclutamiento de leucocitos y citoquinas proinflamatorias como IL-6 y elevación de PCR que contribuyen incluso más a la aterogénesis que el depósito de LDL por sí solo (Simonetto et al., 2019). El depósito progresivo de placas de ateroma en las arterias cerebrales puede contribuir al

desarrollo de deterioro cognitivo directamente producto de la inflamación, así como secundario a un evento cerebrovascular. Por lo que centrarse en el manejo de la inflamación desencadenada por la aterosclerosis puede ser un mecanismo útil para disminuir el riesgo de DCV en la población adulta mayor (Kuszeński et al., 2020; Molino et al., 2014; Simonetto et al., 2019).

Los ácidos grasos omega 3 reducen la vía inflamatoria de la aterosclerosis al disminuir la producción de eicosanoides proinflamatorios, tromboxanos y leucotrienos, lo que evita el riesgo de agregación plaquetaria y trombosis sin aumentar el riesgo de sangrado. Además, al disminuir la IL-6, se ha demostrado que los ácidos grasos omega 3 reducen la captación de LDL oxidado, la formación del centro necrótico y la migración de células de músculo liso vascular (Simonetto et al., 2019).

La composición de ácidos grasos en el cerebro es única. El DHA es el omega 3 más abundante en el cerebro, pero la síntesis cerebral es baja, lo que sugiere que el cerebro mantiene los niveles de ácidos grasos a través de la ingesta de fuentes dietéticas o hepáticas. El DHA cerebral es neuroprotector. De hecho, una suplementación con 800 mg cada día durante 12 meses en pacientes adultos mayores con deterioro cognitivo leve mostró mejoría en memoria de trabajo, memoria verbal y capacidad de recuerdo diferido, con adecuada tolerancia y mínimos efectos adversos. Además, se ha evidenciado que el DHA tiene un papel indispensable en las membranas neuronales, por lo que su deficiencia puede alterar la neurotransmisión y disminuir el rendimiento cognitivo en memoria y función ejecutiva (Molino et al., 2014; Simonetto et al., 2019).

Se cree que los DHA pueden proteger contra la apoptosis neuronal y que la deficiencia de ácidos grasos omega 3 puede disminuir la absorción de glucosa en el cerebro, aumentando el riesgo de deterioro de la memoria (Simonetto et al., 2019). Además, la mayoría de los beneficios de los aceites omega 3 en la neurogénesis se deben a la mejora en la función circulatoria cerebral como

consecuencia de la reducción de la inflamación sistémica y el aumento de la vasodilatación (Kuszeński et al., 2020).

Un estudio comparativo entre la curcumina y el aceite de pescado evaluó la función cognitiva en una población obesa sin otros factores de riesgo vascular, y se documentó que el grupo suplementado con omega 3 tendió a mejorar la velocidad de procesamiento. También se documentó mejoría en factores de riesgo cardiovascular como descenso de cifras tensionales, PCR, disminución de triglicéridos, y disminución en la rigidez de las arterias cerebrales (Kuszeński et al., 2020).

Según la literatura revisada, la evidencia sugiere que el consumo de ácidos grasos omega 3 puede tener un efecto beneficioso sobre la salud vascular y la función cognitiva en la enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso y el deterioro cognitivo vascular. No obstante, se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos y determinar las dosis óptimas de omega 3 para obtener los mayores beneficios. Hay que destacar que algunos estudios han determinado que a dosis mayores de omega 3 mayor será el efecto antiinflamatorio vascular, pero existe mucha discrepancia entre las dosis utilizadas en diversos estudios. Los resultados actuales sugieren que el consumo regular de alimentos ricos en omega 3 sobre los omega 6 puede ser una estrategia efectiva para mantener una buena salud cerebrovascular y cognitiva. Además, estudios han demostrado el beneficio superior en el manejo de la dislipidemia al agregarse al tratamiento con estatinas (Molfino et al., 2014; Simonetto et al., 2019).

8.4 Melatonina

La melatonina es una hormona secretada por la glándula pineal que regula el ciclo circadiano. Además de sus efectos en el sueño, en las últimas décadas se ha reconocido su propiedad antioxidante en el sistema nervioso central, por lo que nos enfocaremos en su efecto neuroprotector como suplemento (Sadanandan et al., 2020; Shen et al., 2017).

Se ha descubierto que la melatonina es un eficaz eliminador de radicales libres y bloquea la peroxidación de lípidos en el cerebro debido a la intoxicación de ROS. También tiene la capacidad de proteger el tejido neural posterior a la isquemia en modelos animales. Incluso en dichos estudios, la melatonina ha demostrado disminuir la respuesta inflamatoria, la permeabilidad de la BHE y, como consecuencia, la disminución del edema cerebral posterior a un ECV isquémico (Sadanandan et al., 2020).

La melatonina puede mejorar la supervivencia de las células gliales, y estas, al secretar factores tróficos, protegen a las neuronas lesionadas posteriores a la isquemia. Esto mantiene la homeostasis y previene la toxicidad por glutamato. Otro de los efectos recientemente descubiertos es que los receptores de melatonina M1 y M2 se expresan en las células madre y son estimulados por la melatonina. Los receptores tipo M1 se expresan en las células madre neuronales, por lo que la melatonina tiene efectos pleiotrópicos en el desarrollo neuronal. Además, puede estimular el BDNF y los factores de crecimiento endotelial. El BDNF aumenta en los sitios isquémicos cuando se estimulan las células madre mediante el receptor 1 de melatonina y está involucrado en el aprendizaje, la plasticidad sináptica, mejorando la cognición y la memoria. (Sadanandan et al., 2020; Shen et al., 2017)

Por lo que se puede concluir que la melatonina actúa como antioxidante, mejora la neuroinflamación, restaura el tejido cerebral posterior a isquemia. Así, inhibe la apoptosis, y con ello, disminuye el riesgo de deterioro cognitivo (Sadanandan et al., 2020). De los inconvenientes para nuestra revisión es que la utilidad se describe en ECV isquémico agudo de gran vaso y demencia posterior a ictus, no

específicamente en ECV de pequeño vaso por lo que no se sabe si se pueden traslapar los resultados y si tiene el mismo beneficio en enfermedad microvascular.

Existen varias interrogantes, como la relevancia de los receptores M1 y M2 que son prominentes en todo el cerebro y pueden servir como una diana terapéutica contra el ECV y la demencia vascular. Asimismo, el efecto potencial de agonistas del receptor de melatonina como el Ramelteon, el cual es más afín a los receptores M1.

En cuanto a la prevención del deterioro cognitivo vascular y la demencia vascular, la evidencia actual sobre la eficacia de la melatonina es limitada y mixta. Existen algunos estudios que han encontrado que la melatonina puede mejorar la función cognitiva en personas con enfermedades vasculares, y otros que no han encontrado beneficios significativos (Sadanandan et al., 2020; Shen et al., 2017).

9.Conclusiones

La ECV de pequeño vaso es una patología multifactorial que puede presentar una amplia gama de manifestaciones clínicas, que incluyen el deterioro cognitivo. No obstante, el principal desafío es que en etapas tempranas puede ser asintomática, lo que dificulta su reconocimiento oportuno. Por ello, los marcadores de neuroimagen se posicionan como herramientas prometedoras para el diagnóstico y seguimiento del daño microvascular.

Se debe destacar que el proceso natural de envejecimiento no causa directamente disfunciones cognitivas, pero sí es un factor de riesgo no modificable que, al sumarse a otros factores de riesgo vascular, aumenta la probabilidad de lesiones vasculares y por consiguiente de deterioro cognitivo y demencia.

Las investigaciones actuales resaltan el papel crucial de la función neurovascular en la preservación de la salud cerebral y el rol de las múltiples interacciones de vías neurodegenerativas y vasculares en la progresión hacia el deterioro cognitivo. Por tanto, en el DCV existe una superposición entre la neurodegeneración y la vasculopatía.

La fisiopatología es la base para la comprensión del tratamiento farmacológico indicado en la ECV de pequeño vaso y representa múltiples dianas terapéuticas a futuro.

El tratamiento intensivo y la optimización de los factores de riesgo microvascular modificables, como la hipertensión, dislipidemia y la diabetes mellitus, así como las modificaciones favorables del estilo de vida, representan el mejor enfoque y la piedra angular para prevenir las complicaciones secundarias de la enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso, en este caso la demencia.

Según el manejo de la HTA como factor de riesgo y la comparación de los antihipertensivos, no se ha demostrado que existan efectos diferentes entre las distintas clases de medicamentos en relación con la enfermedad cerebrovascular

de pequeño vaso y su progresión. Por tanto, se concluye que no se ha determinado una preferencia por alguna clase de medicamento en este tipo de patología, y se deben tener en cuenta las demás comorbilidades, los efectos secundarios y las características individuales de los pacientes para su elección. Tampoco existe evidencia suficiente y concluyente sobre los efectos significativos en la cognición según la clase de medicamento antihipertensivo, ni se ha observado una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de demencia.

Con respecto al manejo de la DM2, se debe valorar el uso de medicamentos que tengan beneficios duales, como los inhibidores de SGLT2, que contribuyen al control glicémico y que adicionan efectos neuroprotectores. Es importante recalcar, que no hay una meta de HBA1C establecida como óptima para la prevención de la progresión de ECV de pequeño vaso y del DCV en población adulta mayor.

Desafortunadamente, no existe a la fecha un medicamento específico que logre detener la progresión de la ECV de pequeño vaso y, por ende, prevenir, o tratar el Deterioro cognitivo vascular. Se necesitan más investigaciones para determinar la dosis óptima, el tiempo de inicio y de mantenimiento, de los nutraceuticos y de los medicamentos catalogados en nuestra revisión como emergentes.

10.Recomendaciones

- Se recomienda a todos los pacientes con ECV de pequeño vaso ya sea silente o clínicamente manifiesta medir: niveles de ácido úrico, vitamina D, ácido fólico, vitamina B12, homocisteína, perfil de lípidos y HbA1C.
- Como prevención secundaria de eventos cerebrovasculares se recomienda la antiagregación en monoterapia. La aspirina es el medicamento de elección por excelencia.
- En lo referente al objetivo óptimo de presión arterial en pacientes hipertensos de edad avanzada, las guías varían entre países y deben siempre considerarse tanto las comorbilidades de cada paciente y el riesgo de efectos adversos. Pero, en términos generales, se recomienda optimizar las cifras tensionales a un valor de presión sistólica inferior a 130/80 mmHg.
- Se recomienda el uso de estatinas de alta potencia, atorvastatina 80 mg al día o rosuvastatina 20 mg al día, pues han demostrado una mayor reducción de los niveles de LDL. Por tanto, se presenta una significativa reducción del riesgo relativo de sufrir eventos cerebrovasculares, tanto en prevención primaria como secundaria.
- Se recomienda mantener metas de LDL-C < 70 mg/dl, pues ha demostrado superioridad a objetivo de 90 a 110 mg/dl para la prevención de eventos cardiovasculares graves.
- En caso de que los niveles de LDL se mantengan en ≥ 70 mg/dl con estatinas a dosis máximas toleradas, se recomienda la adición de ezetimiba.

- En pacientes con Hiperhomocisteinemia, se recomienda iniciar tratamiento guiado según los niveles de vitamina B12, ácido metilmalónico y ácido fólico. Si no están disponibles, se puede priorizar el uso de vitamina B12 sobre el ácido fólico, ya que en Costa Rica existe la política pública del "Programa Nacional De Fortificación De Alimentos Con Ácido Fólico" desde el año 2010, lo que hace menos probable la deficiencia de folatos.
- Aunque no hay suficiente evidencia para recomendar el uso del cilostazol y donadores de óxido nítrico, se ha observado su beneficio neuroprotector. Por lo tanto, en casos específicos en los que esté respaldado su uso y exista concomitancia con enfermedad cerebrovascular y demencia, podrían ser una opción razonable.
- En pacientes con deficiencia de vitamina D, se recomienda la suplementación con el objetivo de mantener niveles entre 100-150 nmol/l, ya que tiene efectos neuroprotectores, antioxidantes y antiinflamatorios. Esto añade un beneficio adicional a los pacientes que presentan de manera concomitante ECV de pequeño vaso y DCV. No se recomienda la suplementación si no hay deficiencia.
- En pacientes con hiperuricemia debe iniciarse tratamiento con alopurinol. No existe beneficio del uso de alopurinol en el contexto de ECV de pequeño vaso y DCV con niveles normales de ácido úrico.
- Los nutraceuticos como resveratrol y cúrcuma, tienen poca evidencia para hacer una recomendación fuerte. Sin embargo, podrían utilizarse como una intervención complementaria a la terapia farmacológica, debido a sus efectos potencialmente beneficiosos en el manejo de factores de riesgo vascular y propiedades antienvjecimiento. Además, presentan un adecuado perfil de seguridad y precio económicamente asequible.

- El uso de omega 3 como suplemento o bien mediante el consumo de alimentos ha demostrado ser una estrategia antiinflamatoria y anti-aterosclerótica preventiva eficaz, con perfil seguro de efectos adversos, por lo que se recomienda su uso como coadyuvante de la ECV.
- La melatonina puede considerarse en pacientes con ECV de pequeño vaso y DCV que adicionen trastornos del sueño.
- Se recomienda el ejercicio aeróbico y de entrenamiento de fuerza como parte de la prevención de sarcopenia y por su implicación beneficiosa en el deterioro cognitivo.

A pesar de que el objetivo general planteado en la presente revisión era generar una propuesta de manejo médico para la ECV de pequeño vaso con énfasis en el DCV, no hay datos suficientes para generar una recomendación única o estandarizada. Por lo que cada caso particular debe abordarse de manera individual. No todos los pacientes compartirán con exactitud los mismos factores de riesgo implicados en la patología microvascular.

11. Bibliografía

- Abbott, N. J., Pizzo, M. E., Preston, J. E., Janigro, D., & Thorne, R. G. (2018). The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a 'glymphatic' system? In *Acta Neuropathologica* (Vol. 135, Issue 3, pp. 387–407). Springer Verlag.
<https://doi.org/10.1007/s00401-018-1812-4>
- Albay, C. E. Q., Leyson, F. G. D., & Cheng, F. C. (2020). Dual versus mono antiplatelet therapy for acute non-cardio embolic ischemic stroke or transient ischemic attack, an efficacy and safety analysis-updated meta-analysis. In *BMC Neurology* (Vol. 20, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01808-y>
- Al-Shahi Salman, R., Minks, D. P., Mitra, D., Rodrigues, M. A., Bhatnagar, P., du Plessis, J. C., Joshi, Y., Dennis, M. S., Murray, G. D., Newby, D. E., Sandercock, P. A. G., Sprigg, N., Stephen, J., Sudlow, C. L. M., Werring, D. J., Whiteley, W. N., Wardlaw, J. M., White, P. M., Baigent, C., ... Thomas, K. (2019). Effects of antiplatelet therapy on stroke risk by brain imaging features of intracerebral haemorrhage and cerebral small vessel diseases: subgroup analyses of the RESTART randomised, open-label trial. *The Lancet Neurology*, 7, 643–652. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30184-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30184-X)
- American Psychiatric Association. (2013). *AmericAn PsychiAtric AssociAtion*.
www.appi.org
- Anniek E. van Rijssel, Bram C. Stins, Lucy C. Beishon, Marit L. Sanders, Terence J. Quinn, Jurgen A.H.R. Claassen, & Rianne A.A. de Heus. (2022). Effect of Antihypertensive Treatment on Cerebral Blood Flow in Older Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension AHA*, 79, 1067–1078.
- Appleton, J. P., Scutt, P., Sprigg, N., & Bath, P. M. (2017). Hypercholesterolaemia and vascular dementia. In *Clinical Science* (Issue 14, pp. 1561–1578). Portland Press Ltd.
<https://doi.org/10.1042/CS20160382>
- Attwell, D., Buchan, A. M., Charpak, S., Lauritzen, M., MacVicar, B. A., & Newman, E. A. (2010). Glial and neuronal control of brain blood flow. In *Nature* (Vol. 468, Issue 7321, pp. 232–243). <https://doi.org/10.1038/nature09613>
- Banez, M. J., Geluz, M. I., Chandra, A., Hamdan, T., Biswas, O. S., Bryan, N. S., & Von Schwarz, E. R. (2020). A systemic review on the antioxidant and anti-inflammatory effects of resveratrol, curcumin, and dietary nitric oxide supplementation on human cardiovascular health. In *Nutrition Research* (pp. 11–26). Elsevier Inc.
<https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.03.002>
- Bath, P. M., & Wardlaw, J. M. (2015). Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease: A review of potential interventions. *International Journal of Stroke*, 10(4), 469–478. <https://doi.org/10.1111/ijvs.12466>
- Baumgartner, R. W. (2008). Network meta-analysis of antiplatelet treatments for secondary stroke prevention. In *European Heart Journal* (Issue 9, pp. 1082–1083).
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn109>
- Beltrán Romero, L. M., Vallejo-Vaz, A. J., & Muñoz Grijalvo, O. (2021). Cerebrovascular Disease and Statins. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.778740>

- Bir, S. C., Khan, M. W., Javalkar, V., Toledo, E. G., & Kelley, R. E. (2021). Emerging Concepts in Vascular Dementia: A Review. In *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* (Issue 8). W.B. Saunders.
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105864>
- Blair, G. W., Appleton, J. P., Flaherty, K., Doubal, F., Sprigg, N., Dooley, R., Richardson, C., Hamilton, I., Law, Z. K., Shi, Y., Stringer, M. S., Thrippleton, M. J., Boyd, J., Shuler, K., Bath, P. M., & Wardlaw, J. M. (2019). Tolerability, safety and intermediary pharmacological effects of cilostazol and isosorbide mononitrate, alone and combined, in patients with lacunar ischaemic stroke: The LACunar Intervention-1 (LACI-1) trial, a randomised clinical trial. *EClinicalMedicine*, 34–43.
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.04.001>
- Bouasquevisque, D. de sa, Benavente, O. R., & Shoamanesh, A. (2019). Antiplatelet Therapy in Cerebral Small Vessel Disease. In *Current Neurology and Neuroscience Reports* (Vol. 19, Issue 9). Current Medicine Group LLC 1.
<https://doi.org/10.1007/s11910-019-0979-y>
- Breuss, J. M., Atanasov, A. G., & Uhrin, P. (2019). Resveratrol and its effects on the vascular system. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(7).
<https://doi.org/10.3390/ijms20071523>
- Brown, D. L., Levine, D. A., Albright, K., Kapral, M. K., Leung, L. Y., Reeves, M. J., Sico, J., Strong, B., & Whiteley, W. N. (2021). Benefits and Risks of Dual Versus Single Antiplatelet Therapy for Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review for the 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*, 52(7), e468–e479.
<https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000377>
- Cao, L., Guo, Y., & Zhu, Z. (2021). Effects of hyperhomocysteinemia on ischemic cerebral small vessel disease and analysis of inflammatory mechanisms. *International Journal of Neuroscience*, 131(4), 362–369. <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1744597>
- Charidimou, A., Boulouis, G., Gurol, M. E., Ayata, C., Bacskai, B. J., Frosch, M. P., Viswanathan, A., & Greenberg, S. M. (2017a). Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. In *Brain* (Vol. 140, Issue 7, pp. 1829–1850). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/brain/awx047>
- Charidimou, A., Boulouis, G., Gurol, M. E., Ayata, C., Bacskai, B. J., Frosch, M. P., Viswanathan, A., & Greenberg, S. M. (2017b). Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. In *Brain* (Vol. 140, Issue 7, pp. 1829–1850). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/brain/awx047>
- Chen, X., Wang, J., Shan, Y., Cai, W., Liu, S., Hu, M., Liao, S., Huang, X., Zhang, B., Wang, Y., & Lu, Z. (2019). Cerebral small vessel disease: neuroimaging markers and clinical implication. In *Journal of Neurology* (Issue 10, pp. 2347–2362). Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9077-3>
- Clancy, U., Appleton, J. P., Arteaga, C., Doubal, F. N., Bath, P. M., & Wardlaw, J. M. (2021). Clinical management of cerebral small vessel disease: A call for a holistic approach. In *Chinese Medical Journal* (Issue 2, pp. 127–142). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001177>
- Czeh, M., Gressens, P., & Kaindl, A. M. (2011). The yin and yang of microglia. In *Developmental Neuroscience* (Vol. 33, Issues 3–4, pp. 199–209).
<https://doi.org/10.1159/000328989>

- Dawson, J., Robertson, M., Dickie, D. A., Bath, P., Forbes, K., Quinn, T., Broomfield, N. M., Dani, K., Doney, A., Houston, G., Lees, K. R., Muir, K. W., Struthers, A., Walters, M., Barber, M., Bhalla, A., Cameron, A., Dyker, A., Guyler, P., ... McConnell, A. (2023). Xanthine oxidase inhibition and white matter hyperintensity progression following ischaemic stroke and transient ischaemic attack (XILO-FIST): a multicentre, double-blinded, randomised, placebo-controlled trial. *EClinicalMedicine*, 57. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101863>
- di Donato, I., Bianchi, S., de Stefano, N., Dichgans, M., Dotti, M. T., Duering, M., Jouvent, E., Korczyn, A. D., Lesnik-Oberstein, S. A. J., Malandrini, A., Markus, H. S., Pantoni, L., Penco, S., Rufa, A., Sinanović, O., Stojanov, D., & Federico, A. (2017). Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: Update on clinical, diagnostic, and management aspects. In *BMC Medicine* (Vol. 15, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0778-8>
- Diener HC, Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, & et al. (2003). Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA*, 289(22):2947–57.
- Doubal, F. N., MacLulich, A. M. J., Ferguson, K. J., Dennis, M. S., & Wardlaw, J. M. (2010). Enlarged Perivascular Spaces on MRI Are a Feature of Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*, 41(3), 450–454. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.564914>
- Fergus, I. V. (2012). Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. In *Cardiology Review* (Issue 6). <https://doi.org/10.1056/nejmoa1204133>
- Furukawa, S., Sameshima, H., Yang, L., Harishkumar, M., & Ikenoue, T. (2014). Regional differences of microglial accumulation within 72 hours of hypoxia-ischemia and the effect of acetylcholine receptor agonist on brain damage and microglial activation in newborn rats. *Brain Research*, 1562, 52–58. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.03.028>
- Gao, J., Wang, W. Y., Mao, Y. W., Gräff, J., Guan, J. S., Pan, L., Mak, G., Kim, D., Su, S. C., & Tsai, L. H. (2010). A novel pathway regulates memory and plasticity via SIRT1 and miR-134. *Nature*, 466(7310), 1105–1109. <https://doi.org/10.1038/nature09271>
- Gareri, P., Castagna, A., Cotroneo, A. M., Putignano, S., De Sarro, G., & Bruni, A. C. (2015). The role of citicoline in cognitive impairment: Pharmacological characteristics, possible advantages, and doubts for an old drug with new perspectives. In *Clinical Interventions in Aging* (pp. 1421–1429). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/CIA.S87886>
- Graff-Radford, J. (2019). *Vascular Cognitive Impairment*.
- Grasset, L., Smit, R. A. J., Caunca, M. R., Elfassy, T., Odden, M. C., van der Grond, J., van Buchem, M. A., Stott, D. J., Sattar, N., Trompet, S., Jukema, J. W., & Zeki Al Hazzouri, A. (2020). Association of High-Density Lipoprotein Cholesterol With Cognitive Function: Findings From the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. *Journal of Aging and Health*, 32(9), 1267–1274. <https://doi.org/10.1177/0898264320916959>
- Greenberg, S. M., & Charidimou, A. (2018). Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy evolution of the Boston criteria. In *Stroke* (Vol. 49, Issue 2, pp. 491–497). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.016990>

- Gutierrez, J., Turan, T. N., Hoh, B. L., & Chimowitz, M. I. (2022). Intracranial atherosclerotic stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. In *The Lancet Neurology* (Vol. 21, Issue 4, pp. 355–368). Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00376-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00376-8)
- Hasan, M. S., Basri, H. Bin, Hin, L. P., & Stanslas, J. (2013). Genetic polymorphisms and drug interactions leading to clopidogrel resistance: Why the asian population requires special attention. *International Journal of Neuroscience*, 123(3), 143–154. <https://doi.org/10.3109/00207454.2012.744308>
- Hert, L., Polymeris, A. A., Schaedelin, S., Lieb, J., Seiffge, D. J., Traenka, C., Fladt, J., Thilemann, S., Gensicke, H., De Marchis, G. M., Bonati, L., Lyrer, P., Engelter, S. T., & Peters, N. (2020). Small vessel disease is associated with an unfavourable outcome in stroke patients on oral anticoagulation. *European Stroke Journal*, 5(1), 63–72. <https://doi.org/10.1177/2396987319888016>
- Hsieh, C. Y., & Sung, S. F. (2023). From Kidney Protection to Stroke Prevention: The Potential Role of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1). <https://doi.org/10.3390/ijms24010351>
- Iadecola, C. (2017). The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. In *Neuron* (Issue 1, pp. 17–42). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.07.030>
- Iadecola, C., Duering, M., Hachinski, V., Joutel, A., Pendlebury, S. T., Schneider, J. A., & Dichgans, M. (2019). Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 73, Issue 25, pp. 3326–3344). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.034>
- Isaac Ortiz López, H. A., Marroquín, F., Rodríguez, L., Escalón, D., Salvador, S., Salvador, E., Wayne Jr, T. F., Wyss Quintana, F., Manuel Alvarado Arce, E., México, H., Arguedas Jiménez, H., A Calderón Guardia, H. R., Bogantes, E., Chavarría, J., Chaves, Q., San Vicente de Paul, H., Juliana Salas Segura, D., Gráfico Diagramación Sergio Aguilar Mora, D., Bogantes Pereira Secretario Dra Ana Gabriela Castillo Chaves Tesorera, E., ... A Calderón Guardia Dra Vivien Araya Gómez, H. R. (2022). Volumen 24 (Supl. 1), Julio • 2022 Editores Internacionales Editores Nacionales Asociación Costarricense de Cardiología Editores Asociados. *Revista Costarricense de Cardiología*.
- Jackman, K., & Iadecola, C. (2015). Neurovascular regulation in the ischemic brain. In *Antioxidants and Redox Signaling* (Issue 2, pp. 149–160). Mary Ann Liebert Inc. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5669>
- Jasielski, P., Piędel, F., Piwek, M., Rocka, A., Petit, V., & Rejdak, K. (2020). Application of citicoline in neurological disorders: A systematic review. In *Nutrients* (Issue 10, pp. 1–20). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu12103113>
- Johnston, S. C., Amarenco, P., Denison, H., Evans, S. R., Himmelmann, A., James, S., Knutsson, M., Ladenvall, P., Molina, C. A., & Wang, Y. (2020). Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *New England Journal of Medicine*, 383(3), 207–217. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1916870>
- Johnston, S. C., Easton, J. D., Farrant, M., Barsan, W., Conwit, R. A., Elm, J. J., Kim, A. S., Lindblad, A. S., & Palesch, Y. Y. (2018). Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *New England Journal of Medicine*, 379(3), 215–225. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1800410>

- Kaye et al. (2020). *Folic Acid Supplementation in Patients with Elevated Homocysteine Levels*. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12788843>
- Kaye George M Jeha Alex D Pham Mitchell C Fuller Zachary I Lerner Gerald T Sibley Elyse M Cornett Ivan Urits Omar Viswanath Christopher G Kevil, A. D. (n.d.). Folic Acid Supplementation in Patients with Elevated Homocysteine Levels. *Advances in Therapy*, 37. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12788843>
- Kleindorfer, D. O., Towfighi, A., Chaturvedi, S., Cockcroft, K. M., Gutierrez, J., Lombardi-Hill, D., Kamel, H., Kernan, W. N., Kittner, S. J., Leira, E. C., Lennon, O., Meschia, J. F., Nguyen, T. N., Pollak, P. M., Santangeli, P., Sharrief, A. Z., Smith, S. C., Turan, T. N., & Williams, L. S. (2021a). 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack; A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. In *Stroke* (pp. E364–E467). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/STR.00000000000000375>
- Kleindorfer, D. O., Towfighi, A., Chaturvedi, S., Cockcroft, K. M., Gutierrez, J., Lombardi-Hill, D., Kamel, H., Kernan, W. N., Kittner, S. J., Leira, E. C., Lennon, O., Meschia, J. F., Nguyen, T. N., Pollak, P. M., Santangeli, P., Sharrief, A. Z., Smith, S. C., Turan, T. N., & Williams, L. S. (2021b). 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack; A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. In *Stroke* (pp. E364–E467). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/STR.00000000000000375>
- Kleindorfer, D. O., Towfighi, A., Chaturvedi, S., Cockcroft, K. M., Gutierrez, J., Lombardi-Hill, D., Kamel, H., Kernan, W. N., Kittner, S. J., Leira, E. C., Lennon, O., Meschia, J. F., Nguyen, T. N., Pollak, P. M., Santangeli, P., Sharrief, A. Z., Smith, S. C., Turan, T. N., & Williams, L. S. (2021c). 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack; A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. In *Stroke* (pp. E364–E467). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/STR.00000000000000375>
- Kuszewski, J. C., Howe, P. R. C., & Wong, R. H. X. (2020). Evaluation of Cognitive Performance following Fish-Oil and Curcumin Supplementation in Middle-Aged and Older Adults with Overweight or Obesity. *Journal of Nutrition*, 150(12), 3190–3199. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa299>
- Kwan, J. S. K., Myint, P. K., Wong, A., Mok, V., Lau, G. K. K., & Mak, K. F. H. (2016). Antithrombotic therapy to prevent cognitive decline in people with small vessel disease on neuroimaging but without dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012269>
- Lee, D. H., Lee, J. H., Kim, S. Y., Lee, H. Y., Choi, J. Y., Hong, Y., Park, S. K., Ryu, D. R., Yang, D. H., Hwang, S. J., Choi, J. H., Kim, K. H., Lee, S. H., Joo, S. J., Park, J. H., Kim, S. H., Kim, H. L., Kim, K. Il, & Cho, M. C. (2022). Optimal blood pressure target in the elderly: rationale and design of the HOW to Optimize eLDerly systolic Blood Pressure (HOWOLD-BP) trial. *Korean Journal of Internal Medicine*, 37(5), 1070–1081. <https://doi.org/10.3904/kjim.2022.067>
- Lee, J. H., Kim, K. Il, & Cho, M. C. (2019a). Current status and therapeutic considerations of hypertension in the elderly. *Korean Journal of Internal Medicine*, 34(4), 687–695. <https://doi.org/10.3904/kjim.2019.196>
- Lee, J. H., Kim, K. Il, & Cho, M. C. (2019b). Current status and therapeutic considerations of hypertension in the elderly. *Korean Journal of Internal Medicine*, 34(4), 687–695. <https://doi.org/10.3904/kjim.2019.196>

- Lee, M., Cheng, C. Y., Wu, Y. L., Lee, J. Der, Hsu, C. Y., & Ovbiagele, B. (2022). Association Between Intensity of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction With Statin-Based Therapies and Secondary Stroke Prevention A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurology*, 79(4), 349–358. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.5578>
- Levine, G. N., Al-Khatib, S. M., Beckman, J. A., Birtcher, K. K., Bozkurt, B., Brindis, R. G., Cigarroa, J. E., Curtis, L. H., Deswal, A., Fleisher, L. A., Gentile, F., Gidding, S., Goldberger, Z. D., Hlatky, M. A., Ikonomidis, J., Joglar, J. A., Mauri, L., Pressler, S. J., Riegel, B., ... Wright, J. T. (2018). Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*, 1269–1324. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000066/-/DC1>
- Li, S., Li, G., Luo, X., Huang, Y., Wen, L., & Li, J. (2021). Endothelial Dysfunction and Hyperhomocysteinemia-Linked Cerebral Small Vessel Disease: Underlying Mechanisms and Treatment Timing. In *Frontiers in Neurology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.736309>
- Liu, P., Li, Y., Zhang, Y., Mesbah, S. E., Ji, T., & Ma, L. (2020). Frailty and hypertension in older adults: current understanding and future perspectives. In *Hypertension Research* (Vol. 43, Issue 12, pp. 1352–1360). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0510-5>
- Liu, Q., Zhu, Z., Teipel, S. J., Yang, J., Xing, Y., Tang, Y., & Jia, J. (2017). White matter damage in the cholinergic system contributes to cognitive impairment in subcortical vascular cognitive impairment, no dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9(FEB). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00047>
- Lun, R., Dhaliwal, S., Zitkyte, G., Roy, D. C., Hutton, B., & Dowlatabadi, D. (2022). Comparison of Ticagrelor vs Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Minor Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack: A Network Meta-analysis. *JAMA Neurology*, 79(2), 141–148. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.4514>
- Mallery, L. H., Allen, M., Fleming, I., Kelly, K., Bowles, S., Duncan, J., & Moorhouse, P. (2014). Promoting higher blood pressure targets for frail older adults: A consensus guideline from Canada. In *Cleveland Clinic Journal of Medicine* (Vol. 81, Issue 7, pp. 427–437). Cleveland Clinic Educational Foundation. <https://doi.org/10.3949/ccjm.81a.13110>
- Manzano et al. (2018). *Guía diagnóstica y terapéutica de la sociedad española de Neurología 2018* (quinta edición). Luzan5.
- Manzanti y Giacomo. (2016). Resveratrol y curcuma. *Molecules*, 21(1243).
- Markus, H. S., Van Der Flier, W. M., Smith, E. E., Bath, P., Biessels, G. J., Briceno, E., Brodtman, A., Chabriat, H., Chen, C., De Leeuw, F. E., Egle, M., Ganesh, A., Georgakis, M. K., Gottesman, R. F., Kwon, S., Launer, L., Mok, V., O'Brien, J., Ottenhoff, L., ... Dichgans, M. (2022). Framework for Clinical Trials in Cerebral Small Vessel Disease (FINESSE): A Review. In *JAMA Neurology* (Issue 11, pp. 1187–1198). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.2262>
- McHutchison, C., Blair, G. W., Appleton, J. P., Chappell, F. M., Doubal, F., Bath, P. M., & Wardlaw, J. M. (2020). Cilostazol for Secondary Prevention of Stroke and Cognitive Decline: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, 51(8), 2374–2385. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029454>
- melatonina y resveratrol*. (n.d.).

- Molfino, A., Gioia, G., Fanelli, F. R., & Muscaritoli, M. (2014). The role for dietary omega-3 fatty acids supplementation in older adults. In *Nutrients* (Vol. 6, Issue 10, pp. 4058–4072). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu6104058>
- Moretti, R., & Caruso, P. (2020a). Small vessel disease-related dementia: An invalid neurovascular coupling? In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21031095>
- Moretti, R., & Caruso, P. (2020b). Small vessel disease-related dementia: An invalid neurovascular coupling? In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21031095>
- Moretti, R., Caruso, P., Matteo, D. Ben, Conti, C., Gazzin, S., & Tiribelli, C. (2017). Vitamin D, homocysteine, and folate in subcortical vascular dementia and alzheimer dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9(MAY). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00169>
- Moretti, R., & Peinkhofer, C. (2019). B vitamins and fatty acids: What do they share with small vessel disease-related dementia? In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 22). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20225797>
- Mortensen, M. B., & Falk, E. (2018). Primary Prevention With Statins in the Elderly. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 71, Issue 1, pp. 85–94). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.080>
- Mortensen, M. B., & Nordestgaard, B. G. (2019). Statin Use in Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease According to 5 Major Guidelines for Sensitivity, Specificity, and Number Needed to Treat. *JAMA Cardiology*, 4(11), 1131–1138. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.3665>
- Neil Granger, E. D., Granger, J., Korthuis, R., Pittman, R., David Zawieja, L., Davis, M., & Hill, M. (2010). *Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: from Molecule to Function to Disease Forthcoming Titles: Capillary Fluid Exchange Regulation of Tissue Oxygenation Local Control of Blood Flow Regulation of Arterial Pressure*.
- Paciaroni, M., Ince, B., Hu, B., Jeng, J. S., Kutluk, K., Liu, L., Lou, M., Parfenov, V., Wong, K. S. L., Zamani, B., Paek, D., Min Han, J., Del Aguila, M., & Girotra, S. (2019). Benefits and Risks of Clopidogrel vs. Aspirin Monotherapy after Recent Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *Cardiovascular Therapeutics*. Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2019/1607181>
- Palomeras i Vilches, A., Picas Jufresa, A., Ramió Torrentà, L., & Cristóbal Buñuel Álvarez, J. (2010). CADASIL: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Semergen*, 36(3), 171–173. <https://doi.org/10.1016/j.semERG.2009.09.005>
- Pan, Y., Elm, J. J., Li, H., Easton, J. D., Wang, Y., Farrant, M., Meng, X., Kim, A. S., Zhao, X., Meurer, W. J., Liu, L., Dietrich, D., Wang, Y., & Johnston, S. C. (2019). Outcomes Associated with Clopidogrel-Aspirin Use in Minor Stroke or Transient Ischemic Attack: A Pooled Analysis of Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) and Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) Trials. *JAMA Neurology*, 76(12), 1466–1473. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2531>
- Parsons, C., Murad, M. H., Andersen, S., Mookadam, F., & Labonte, H. (2016). The effect of antihypertensive treatment on the incidence of stroke and cognitive decline in the elderly: A meta-analysis. In *Future Cardiology* (Vol. 12, Issue 2, pp. 237–248). Future Medicine Ltd. <https://doi.org/10.2217/fca.15.90>

- Pawlos, A., Broncel, M., Woźniak, E., & Gorzelak-Pabiś, P. (2021). Neuroprotective effect of SGLT2 inhibitors. In *Molecules* (Vol. 26, Issue 23). MDPI.
<https://doi.org/10.3390/molecules26237213>
- Philip B. Gorelick MD, Angelo Scuteri, M., Sandra E. Black, M., Charles DECarli, M., Steven M. Greenberg, M., Constatina Iadecola, M., Lenero J. Launer, M., Stephane Laurent, Lopez, O. L., Nyenhuis David, Peterson Ronald C., Schneider Julie A., Tzourio Christopher, Arnett Donna, Bennett David A., & Chui Helena C. (2011). Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Stroke, AHA*, 2672–2713.
- Pinal-Fernandez, I., Casal-Dominguez, M., & Mammen, A. L. (2018). Statins: pros and cons. In *Medicina Clinica* (Vol. 150, Issue 10, pp. 398–402). Ediciones Doyma, S.L.
<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.11.030>
- Poddar, R. (2020). Hyperhomocysteinemia is an emerging comorbidity in ischemic stroke. *Experimental Neurology*.
- Rashid, T., Li, K., Toledo, J. B., Nasrallah, I., Pajewski, N. M., Dolui, S., Detre, J., Wolk, D. A., Liu, H., Heckbert, S. R., Bryan, R. N., Williamson, J., Davatzikos, C., Seshadri, S., Launer, L. J., & Habes, M. (2023). Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control with Regional Changes in Cerebral Small Vessel Disease Biomarkers: Post Hoc Secondary Analysis of the SPRINT MIND Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, 6(3), E231055.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.1055>
- Rizzo, M. R., Di Meo, I., Polito, R., Auremma, M. C., Gambardella, A., di Mauro, G., Capuano, A., & Paolisso, G. (2022). Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: Focus of SGLT2 inhibitors treatment. In *Pharmacological Research* (Vol. 176). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106062>
- Rodríguez García, P. L., & Rodríguez García, D. (2015). Diagnóstico del deterioro cognitivo vascular y sus principales categorías. In *Neurologia* (Vol. 30, Issue 4, pp. 223–239). Spanish Society of Neurology. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.12.014>
- Rodriguez, & Rodriguez. (2015). Diagnosis of vascular cognitive impairment and its main categories. *Neurología (English Edition)*, 30(4), 223–239.
<https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2011.12.013>
- Román, G. C., Jackson, R. E., Gadhia, R., Román, A. N., & Reis, J. (2019). Mediterranean diet: The role of long-chain ω -3 fatty acids in fish; polyphenols in fruits, vegetables, cereals, coffee, tea, cacao and wine; probiotics and vitamins in prevention of stroke, age-related cognitive decline, and Alzheimer disease. In *Revue Neurologique* (Vol. 175, Issue 10, pp. 724–741). Elsevier Masson SAS.
<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.08.005>
- Rost, N. S., & Etherton, M. (2020). Cerebral Small Vessel Disease. *Continuum*, 332–352.
- Sadanandan, N., Cozene, B., Cho, J., Park, Y. J., Saft, M., Gonzales-Portillo, B., & Borlongan, C. V. (2020). Melatonin—A potent therapeutic for stroke and stroke-related dementia. In *Antioxidants* (Vol. 9, Issue 8, pp. 1–15). MDPI.
<https://doi.org/10.3390/antiox9080672>
- Schwamm, L. H., Kamel, H., Granger, C. B., Piccini, J. P., Katz, J. M., Sethi, P. P., Sidorov, E. v., Kasner, S. E., Silverman, S. B., Merriam, T. T., Franco, N., Ziegler, P. D., & Bernstein, R. A. (2023). Predictors of Atrial Fibrillation in Patients With Stroke Attributed to Large- or Small-Vessel Disease: A Prespecified Secondary Analysis of

- the STROKE AF Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, 80(1), 99–103.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.4038>
- Scisciola, L., Fontanella, R. A., Surina, Cataldo, V., Paolisso, G., & Barbieri, M. (2021). Sarcopenia and cognitive function: Role of myokines in muscle brain cross-talk. In *Life* (Vol. 11, Issue 2, pp. 1–12). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/life11020173>
- Severinsen, M. C. K., & Pedersen, B. K. (2020). Muscle–Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. In *Endocrine Reviews* (Vol. 41, Issue 4, pp. 594–609). Endocrine Society. <https://doi.org/10.1210/ENDREV/BNAA016>
- Shen Dongfang, Tian Xiaoyan, Sang Wenxu, & Sang Rongrong. (2017). melatonina y resveratrol. *Neuroimmunomodulation*.
- Shih, A. Y., Blinder, P., Tsai, P. S., Friedman, B., Stanley, G., Lyden, P. D., & Kleinfeld, D. (2013). The smallest stroke: Occlusion of one penetrating vessel leads to infarction and a cognitive deficit. *Nature Neuroscience*, 16(1), 55–63.
<https://doi.org/10.1038/nn.3278>
- Simonetto, M., Infante, M., Sacco, R. L., Rundek, T., & Della-Morte, D. (2019). A novel anti-inflammatory role of omega-3 PUFAs in prevention and treatment of atherosclerosis and vascular cognitive impairment and dementia. In *Nutrients* (Vol. 11, Issue 10). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu11102279>
- Smith, E. (2016). *Vascular Cognitive Impairment*. www.ContinuumJournal.com
- Su, C., Wu, H., Yang, X., Zhao, B., & Zhao, R. (2021). The relation between antihypertensive treatment and progression of cerebral small vessel disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In *Medicine (United States)* (Vol. 100, Issue 30, p. E26749). Lippincott Williams and Wilkins.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026749>
- Tang, C., Li, L., Shi, J., Wu, D., Wang, M., Wu, Y., & Yuan, X. (2020). Curcumin in age-related diseases. In *Pharmazie* (Vol. 75, Issue 11, pp. 534–539). Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH. <https://doi.org/10.1691/ph.2020.0760>
- Topçuoğlu, M. A., Arsava, E. M., & Ay, H. (2011). Antiplatelet resistance in stroke. In *Expert Review of Neurotherapeutics* (Vol. 11, Issue 2, pp. 251–263).
<https://doi.org/10.1586/ern.10.203>
- Umemura, T., Kawamura, T., & Hotta, N. (2017). Pathogenesis and neuroimaging of cerebral large and small vessel disease in type 2 diabetes: A possible link between cerebral and retinal microvascular abnormalities. In *Journal of Diabetes Investigation* (Vol. 8, Issue 2, pp. 134–148). Blackwell Publishing. <https://doi.org/10.1111/jdi.12545>
- Ushio-Fukai, M., & Alexander, R. W. (2004). Reactive oxygen species as mediators of angiogenesis signaling Role of NAD(P)H oxidase. In *Molecular and Cellular Biochemistry* (Vol. 264). Kluwer Academic Publishers.
- Van Der Flier, W. M., Skoog, I., Schneider, J. A., Pantoni, L., Mok, V., Chen, C. L. H., & Scheltens, P. (2018). Vascular cognitive impairment. *Nature Reviews Disease Primers*. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.3>
- Wallin, A., Sjögren, M., Blennow, K., & Davidsson, P. (2003). Decreased cerebrospinal fluid acetylcholinesterase in patients with subcortical ischemic vascular dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 16(4), 200–207.
<https://doi.org/10.1159/000072803>
- Wang et al. (2023). Vitamin D and neurodegenerative diseases. In *Heliyon* (Vol. 9, Issue 1). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e12877>

- Wang, Y., Zhao, X., Lin, J., Li, H., Johnston, S. C., Lin, Y., Pan, Y., Liu, L., Wang, D., Wang, C., Meng, X., Xu, J., & Wang, Y. (2016). Association between CYP2C19 loss-of-function allele status and efficacy of clopidogrel for risk reduction among patients with minor stroke or transient ischemic attack. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 316(1), 70–78. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.8662>
- Wardlaw, J., Bath, P. M. W., Doubal, F., Heye, A., Sprigg, N., Woodhouse, L. J., Blair, G., Appleton, J., Cvorovic, V., England, T., Hassan, A., John Werring, D., & Montgomery, A. (2020). Protocol: The Lacunar Intervention Trial 2 (LACI-2). A trial of two repurposed licenced drugs to prevent progression of cerebral small vessel disease. *European Stroke Journal*, 3, 297–308. <https://doi.org/10.1177/2396987320920110>
- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Rosei, E. A., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., De Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., ... Zamorano, J. L. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. In *European Heart Journal* (Vol. 39, Issue 33, pp. 3021–3104). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Xie, W., Zheng, F., Zhong, B., & Song, X. (2015). Long-Term Antiplatelet Mono- and Dual Therapies After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: Network Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, 4(8), e002259. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002259>
- Zanon Zotin, M. C., Sveikata, L., Viswanathan, A., & Yilmaz, P. (2021). Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: From diagnosis to management. In *Current Opinion in Neurology* (Vol. 34, Issue 2, pp. 246–257). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000913>
- Zhang, S. (2019). Microglial activation after ischaemic stroke. In *Stroke and Vascular Neurology* (Vol. 4, Issue 2, pp. 71–74). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/svn-2018-000196>