



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
FISIOPATOLOGÍA DE LA DEMENCIA  
VASCULAR**

Autor: Alba Nieto Vicente

Fecha: Junio 2019

Tutor: Dra. Sara Benedito Castellote

## ÍNDICE

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Resumen.....                                                            | 3  |
| 2. Introducción                                                            |    |
| 2.1. Concepto de demencia vascular.....                                    | 4  |
| 2.2. Epidemiología de la demencia vascular.....                            | 4  |
| 2.3. Causas de la demencia vascular.....                                   | 5  |
| 2.4. Clasificación y manifestaciones clínicas de la demencia vascular..... | 7  |
| 3. Objetivos.....                                                          | 9  |
| 4. Métodos.....                                                            | 9  |
| 5. Resultados y discusión                                                  |    |
| 5.1. Diferencias con la enfermedad de Alzheimer.....                       | 9  |
| 5.2. Factores de riesgo.....                                               | 11 |
| 5.3. Diagnóstico.....                                                      | 12 |
| 5.4. Prevención y tratamiento.....                                         | 14 |
| 6. Conclusiones.....                                                       | 17 |
| 7. Bibliografía.....                                                       | 17 |

## 1. RESUMEN

La demencia es el deterioro cognitivo que afecta a múltiples funciones mentales superiores, y concretamente la demencia vascular es el deterioro cognitivo debido a alteraciones vasculares, isquémicas o hemorrágicas a nivel cerebral. La gravedad de la enfermedad viene determinada por el volumen de tejido cerebral afectado y por la localización de las lesiones vasculares.

La demencia vascular es el segundo tipo de demencia más frecuente, sólo por detrás de la enfermedad de Alzheimer, y afecta principalmente a la población mayor de 65 años. Su frecuencia ha aumentado en los últimos años, debido a un descenso de la mortalidad debida a ictus.

Las principales causas de la demencia vascular son los infartos por oclusión de grandes o pequeñas arterias y la isquemia cerebral crónica en la sustancia blanca periventricular. Está relacionada con diversos factores de riesgo cardiovascular, tales como la hipertensión arterial o la diabetes mellitus.

Los principales tipos de demencia vascular son la demencia multiinfarto, la demencia vascular subcortical o enfermedad difusa de la sustancia blanca, la demencia por infarto estratégico y la demencia por hipoxia o hipoperfusión. Estos diferentes tipos de demencia presentan manifestaciones clínicas muy diversas, en función del área cerebral afectada.

A pesar de tener una clínica similar a la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular no presenta depósitos de  $\beta$ -amiloide y proteína tau hiperfosforilada a nivel del cerebro. Al igual que en la enfermedad de Alzheimer, la memoria puede verse afectada, aunque no es el rasgo más característico de la demencia vascular, motivo por el cual el diagnóstico, basado en la etiopatología de la enfermedad de Alzheimer, muchas veces es erróneo y se diagnostica correctamente al utilizar métodos de radioimagen.

El tratamiento de la demencia vascular debe ser multidisciplinar, y ante la ausencia de un fármaco de elección efectivo, el tratamiento debe centrarse en paliar los síntomas derivados de la enfermedad y prevenir la aparición de nuevos accidentes cerebrovasculares en el paciente.

### ABSTRACT

Dementia is a cognitive impairment that affects multiple higher mental functions, and more specifically, vascular dementia is the cognitive impairment caused by vascular, ischaemic or haemorrhagic damage in the brain. Severity of the disease comes from the mass of brain tissue affected and the location of the vascular lesions.

Vascular dementia is the second most common kind of dementia, only after Alzheimer's disease, and it affects mainly people over 65 years. Its frequency has increased in the last years because of a decrease of mortality caused by stroke.

The main causes of vascular dementia are infarcts caused by occlusion of big and small vessels, and chronic brain ischaemia on periventricular white matter. It is associated with multiple cardiovascular risk factors, such as arterial hypertension or diabetes mellitus.

The main types of vascular dementia are multi-infarct dementia, subcortical vascular dementia or white matter diffuse disease, strategic infarct dementia and hypoxic or hypoperfusion dementia. These different kinds of dementia show very different clinical features, depending on the brain area affected.

Even though it has some clinical aspects like Alzheimer's disease, vascular dementia does not have  $\beta$ -amiloid and hyperfosforilated tau-protein's deposits in the brain. As well as in Alzheimer's disease, memory can be affected, although is not the most characteristic feature of vascular dementia, reason of what the diagnostic, based on the etiopathology of Alzheimer's disease, is often wrong and then correctly diagnosed using radioimages methods.

The treatment of vascular dementia should be multidisciplinary, and while we do not have an effective drug of choice, treatment must focus on palliating the symptoms derived from the disease and on preventing new cerebrovascular accidents in the patient.

## **2. INTRODUCCIÓN**

### **2.1. Concepto de la demencia vascular**

La demencia es un síndrome que se caracteriza por la aparición de un deterioro cognitivo que interfiere de manera significativa con el rendimiento social u ocupacional, además de presentar cambios en la personalidad y la conducta del paciente que pueden producir un deterioro persistente de las funciones mentales superiores, conduciendo a una incapacidad funcional<sup>1</sup>. De manera general, afecta principalmente a la memoria episódica, pudiendo verse afectados también el aprendizaje, la memoria espacial, los juicios de valor y la resolución de problemas<sup>2</sup>.

Las demencias vasculares son un conjunto de enfermedades en las que una alteración vascular, isquémica o hemorrágica a nivel cerebral produce un deterioro cognitivo. Las manifestaciones clínicas y el mecanismo patogénico son muy diversos, por lo que es un grupo de enfermedades muy heterogéneo, entre las que destacan la demencia multiinfarto y la enfermedad difusa de la sustancia blanca o leucoaraiosis<sup>1</sup>.

Las demencias, a nivel morfológico, son originadas por alteraciones extensas de redes neuronales, siendo la demencia vascular la consecuencia de un daño localizado en un vaso cerebral de pequeño o gran calibre que afecta a regiones corticales y subcorticales o haces de materia blanca dentro del cerebro. La demencia vascular, por lo general, deriva de efectos globales o localizados de enfermedad vascular, siendo la hipertensión arterial la causa principal de dichos efectos, aunque cualquier alteración de los vasos cerebrales puede ser un factor determinante.

Los principales factores determinantes de la gravedad de la demencia vascular son el volumen de tejido cerebral afectado, el número y la localización de las lesiones vasculares<sup>3</sup>.

### **2.2. Epidemiología de la demencia vascular**

La demencia vascular es el segundo tipo de demencia más común (constituye un 15% de las demencias), sólo por detrás de la enfermedad de Alzheimer, y está relacionada con otros

trastornos neurodegenerativos. Tiene una mayor incidencia entre la población anciana y en poblaciones con un acceso limitado a la atención médica, debido a que no reciben un adecuado tratamiento para los factores de riesgo cardiovascular y prevención primaria y secundaria. Además, en los últimos años se ha observado un aumento de la frecuencia de demencia vascular, posiblemente relacionado con un descenso de la mortalidad debida a ictus<sup>4</sup>.

Existen estudios que estiman que la demencia vascular afecta al 3,1-20,8% de la población mayor de 65 años a nivel global, mientras que en países en desarrollo, se calcula que afecta únicamente al 0,6-2,1% de la población mayor de 65 años. Además, todos los factores de riesgo cardiovascular, tales como hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus o cardiopatías, aumentan la probabilidad de padecer demencia vascular.

La prevalencia de la demencia vascular en Europa es de aproximadamente el 1,2-4,2% en la población mayor de 65 años, aumentando su incidencia con la edad<sup>5</sup>. En España, estudios recientes indican que la prevalencia de demencia vascular es de aproximadamente el 1,4%<sup>5</sup>. Sin embargo, la demencia vascular es el tipo de demencia más frecuente en Asia (llegando a suponer casi el 50% de las demencias), debido a que existe una mayor prevalencia de aterosclerosis intracraneal.

También se ha observado que la demencia tiene una mayor incidencia en mujeres, y algunos estudios clínicos revelan que la enfermedad de Alzheimer coexiste con frecuencia con una etiopatología vascular cerebral, lo que algunos autores denominan demencias mixtas o combinadas<sup>6,7</sup>. La evolución de la demencia vascular es similar a la de la enfermedad de Alzheimer, incluido el tiempo hasta la institucionalización del paciente y los resultados de las pruebas cognitivas, mientras que la supervivencia suele ser menor<sup>4</sup>.

La demencia postictus es cualquier tipo de demencia (vascular, degenerativa o mixta) que se desarrolla tras haber sufrido un infarto, y es considerada como un tipo de demencia independiente por algunos autores<sup>8</sup>. Los principales factores de riesgo de la demencia postictus son la severidad del ictus, la presencia de otros factores de riesgo vascular, la edad, el deterioro cognitivo previo, la fibrilación auricular y el tratarse de un ictus hemisférico izquierdo<sup>4</sup>. Se ha demostrado que el riesgo de padecer demencia vascular aumenta considerablemente tras sufrir un ictus, principalmente en el primer año, aunque existen discrepancias respecto a su frecuencia: algunos autores consideran un aumento de la frecuencia del 15-30%, mientras que otros consideran que el aumento de la frecuencia es de más de un tercio de los pacientes<sup>4,8</sup>. A largo plazo, sin embargo, el antecedente de infarto aumenta la probabilidad de padecer demencia vascular en un 20-25%<sup>8</sup>.

### **2.3. Causas de la demencia vascular**

En la *Figura 1* se observan las principales causas de la demencia vascular. Entre estos factores etiológicos destacan<sup>4</sup>:

- Infartos por oclusión de arterias grandes, generalmente corticales.
- Infartos de pequeños vasos (enfermedad de los pequeños vasos o *small vessel disease*, SVD) o infartos lacunares a diversos niveles (subcortical, a nivel del cerebelo o del tronco cerebral).

- Isquemia cerebral crónica en la sustancia blanca periventricular.

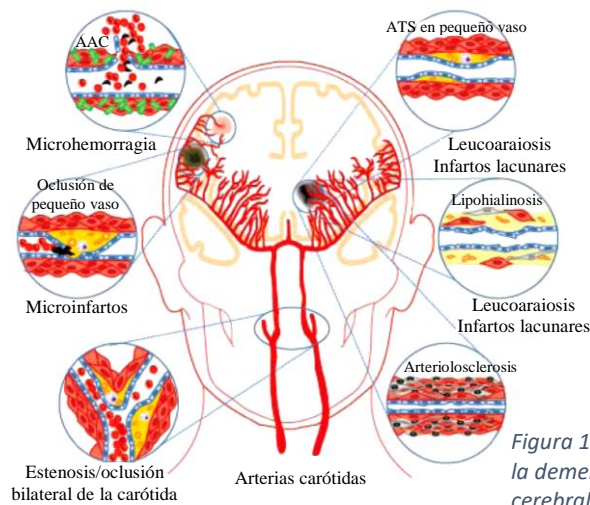


Figura 1: Principales lesiones vasculares causantes de la demencia vascular<sup>9</sup>. AAC: angiopatía amiloidea cerebral; ATS: aterosclerosis.

Entre estas etiologías, que a menudo coexisten debido a que sus factores de riesgo están asociados, la más frecuente es la isquemia de pequeños vasos cerebrales o microangiopatía debido a una oclusión. La hipertensión arterial es el principal factor determinante, junto con cualquier tipo de estenosis de los pequeños vasos cerebrales.

También es relativamente frecuente la demencia multiinfarto, debida a diversos ictus en las arterias grandes corticales como consecuencia de la obstrucción de una arteria de gran calibre, generalmente de etiología aterotrombótica o embólica, que produce una necrosis de un área cortical cerebral<sup>3</sup> (Figura 2).

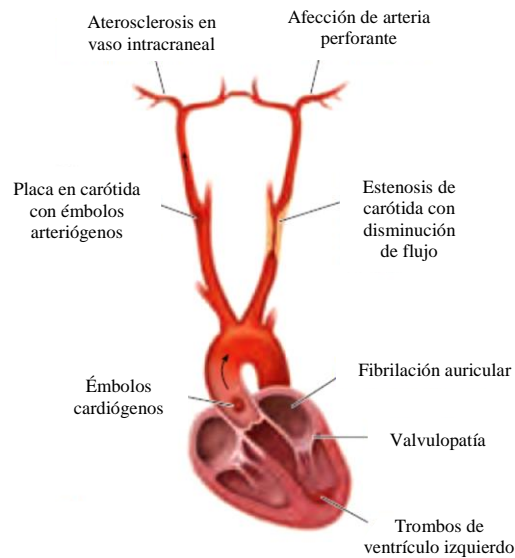


Figura 2. Principales mecanismos de infarto: por oclusión de vasos intracraneales debido a émbolos, por trombosis in situ en vasos intracraneales, o por estenosis con déficit de irrigación<sup>2</sup>

La enfermedad de los pequeños vasos es una de las causas más frecuentes de la demencia vascular, y se debe a la lesión de las ramas perforantes de las arterias intracraneales (arteriolas terminales con un diámetro entre 0,5-1,5 mm) (Figura 3). Estas lesiones se deben a la perforación de los vasos sanguíneos, causando daños a nivel de la sustancia blanca cortical y subcortical, y a menudo, las lesiones vasculares coexisten con una aterosclerosis o una enfermedad cardioembólica<sup>10</sup>. De igual manera, estas lesiones vasculares con frecuencia coexisten con la enfermedad de Alzheimer, interactuando de manera sinérgica. Debido a la

lesión de las redes neuronales aparecen alteraciones cognitivas, de comportamiento, de la capacidad ejecutiva y de la memoria. La enfermedad de pequeños vasos se caracteriza por la presencia de infartos lacunares o microinfartos en la sustancia blanca y estructuras subcorticales como tálamo, ganglios basales y tronco cerebral. La enfermedad de pequeños vasos se debe a lesiones vasculares de etiología arteriosclerótica o angiopática, siendo además frecuentes las alteraciones isquémicas del hipocampo, incluso sin haber sufrido previamente un ictus<sup>11</sup>.

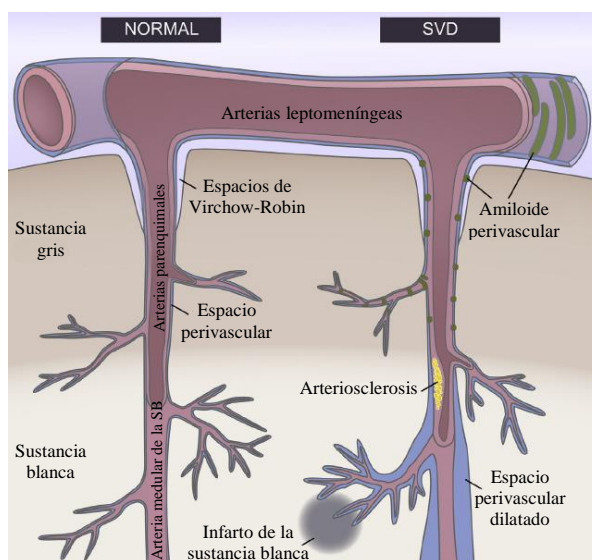


Figura 3. Cambios debidos a la hipertensión y arteriosclerosis que conducen a la enfermedad de los pequeños vasos (SVD). SB: sustancia blanca<sup>10</sup>

Los infartos lacunares son microinfartos con necrosis en la zona irrigada por una arteria perforante. Las lesiones más comunes en la isquemia cerebral se deben a una oclusión de estas arteriolas perforantes (por aterosclerosis o microateromatosis), a una arteritis infecciosa o a una oclusión por embolia (poco frecuente), localizándose en la sustancia blanca periventricular y en estructuras subcorticales como tálamo, ganglios basales, etc.<sup>11</sup>

#### 2.4. Clasificación y manifestaciones clínicas de la demencia vascular

Las demencias se pueden clasificar de forma general y con utilidad para el diagnóstico diferencial en reversibles e irreversibles, debido a que las demencias degenerativas tienen diferentes manifestaciones iniciales y hallazgos neurológicos (Figura 4).

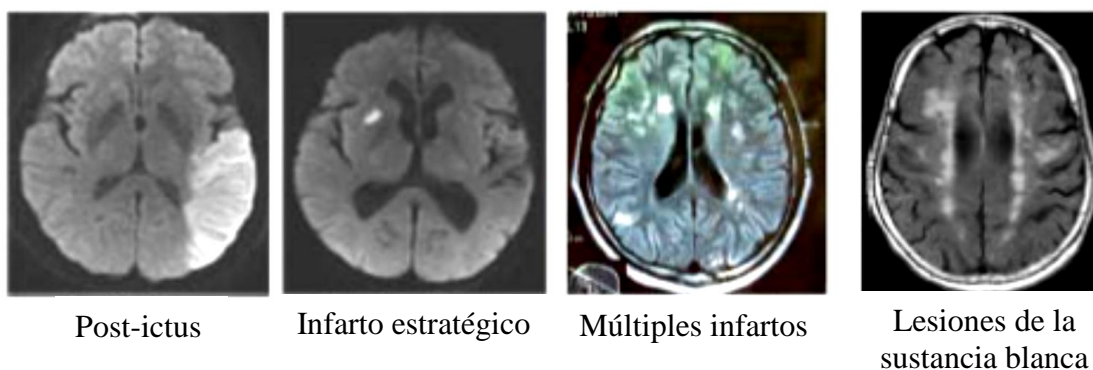


Figura 4. Imágenes de resonancia magnética de las lesiones cerebrales causantes de la demencia vascular<sup>9</sup>

De manera general, la demencia vascular se caracteriza por una aparición repentina con apatía y debilidad focal, frecuentemente con antecedentes de apoplejía (síndrome neurológico con suspensión de actividad cerebral y cierto grado de parálisis muscular, debido a un trastorno vascular) con evolución irregular y gradual. En muchos pacientes aparecen también trastornos de la marcha, rigidez de los miembros y parkinsonismo, así como apatía, delirios y ansiedad, y a nivel cognitivo, disminuyen de manera notable múltiples funciones, principalmente la memoria episódica<sup>12</sup>.

El tipo más conocido de demencia vascular es la **demencia por infartos múltiples** o **demencia multiinfarto**, producida como consecuencia de una acumulación de múltiples infartos corticales en arterias cerebrales medianas o grandes que afectan a varias regiones cerebrales, debido a causas embólicas o ateroembólicas. La gravedad de la enfermedad depende, entre otras causas, del volumen total de corteza cerebral afectada por el evento isquémico, y por lo general el deterioro cognitivo se produce de manera aguda, con una evolución escalonada en la que se producen empeoramientos debido a nuevos infartos y periodos de estabilización. Asimismo, las manifestaciones dependen del área cerebral afectada (infartos frontales, parietales u occipitales), pero de manera general aparecen síntomas psicológicos y conductuales, tales como depresión o alucinaciones, acompañados por alteraciones del lenguaje, la memoria, funciones visuoespaciales, etc., dependiendo en todo caso de la localización del ictus<sup>4</sup>. Sus principales factores de riesgo son la hipertensión, la diabetes, la coronariopatía y la aterosclerosis diseminada, y en la exploración física se observan principalmente alteraciones neurológicas focales como la hemiparesia.

La **demencia vascular subcortical** es la forma más frecuente de demencia vascular, y también es conocida como **enfermedad difusa de la sustancia blanca**, **leucoaraiosis** o **enfermedad de Binswager**. Se produce debido a infartos lacunares o a lesiones vasculares de la sustancia blanca, asociadas con la enfermedad de los pequeños vasos cerebrales (SVD). La causa etiológica principal es una angiopatía hipertensiva o diabética, siendo también frecuentes la angiopatía amiloide, las angiopatías hereditarias (enfermedades de CARASIL y de CADASIL), estados de hipercoagulabilidad, hipoperfusión o hipoxemia. En algunos casos no se llegan a sufrir ictus clínicos, por lo que el inicio es lento y progresivo, apareciendo fallos de atención, concentración y memoria, junto alteraciones de las funciones ejecutivas, pérdida de iniciativa, ansiedad, apatía e incontinencia emocional. También es frecuente la aparición de alteraciones motrices tales como bradicinesia, rigidez, caídas y síndrome pseudobulbar<sup>4</sup>. Cuando la enfermedad progresa, puede aparecer tanto depresión como euforia, e incluso en algunos casos, conductas agresivas por parte del paciente.

Existen otros tipos menos frecuentes de demencia, la **demencia vascular por infarto estratégico** y la **demencia por hipoxia o hipoperfusión** (Figura 4). La primera se caracteriza por presentar un comienzo agudo debido a un ictus en una zona cortical o subcortical, con manifestaciones heterogéneas según el área cerebral afectada. La segunda, en cambio, se trata de una patología difusa que se da en zonas irrigadas por vasos distales, y aparece en situaciones patológicas con un menor flujo sanguíneo o hipoxia generalizada, tales como anemia, insuficiencia cardíaca, apnea del sueño o estenosis carotídea.

Según [Barquero-Toledo et al](#)<sup>7</sup>, las demencias vasculares pueden clasificarse según su causa en tres grupos:



- Isquémicas: a su vez se subdividen en:
  - Demencia multiinfarto.
  - Demencia por infarto estratégico.
  - Estado lacunar.
  - Leucoencefalopatía subcortical arteriosclerótica (enfermedad de Binswanger).
  - Arteriopatías hereditarias: enfermedad de CADASIL y enfermedad de CARASIL (síndrome de Maeda).
  - Arteriopatía hipertensiva y arteriosclerótica.
  - Vasculitis.
- Isquémicas hipóxicas: en este subgrupo se incluyen:
  - Encefalopatía hipóxico-isquémica.
  - Infartos incompletos de sustancia blanca.
  - Infartos en territorio frontera.
- Hemorrágicas: pueden ser de diversos tipos:
  - Hematoma subdural crónico.
  - Hemorragia subaracnoidea.
  - Hematoma cerebral.
  - Angiopatía amiloidea.

### 3. OBJETIVOS

Mediante la revisión bibliográfica de trabajos publicados anteriormente, se busca profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de una enfermedad como la demencia, concretamente la de origen vascular, ya que se trata de la segunda demencia más frecuente en la población después de las demencias degenerativas primarias, pero es incorrectamente diagnosticada en muchos casos.

### 4. MÉTODOS

Para el estudio de las características de la demencia vascular se realizó una revisión bibliográfica de textos de diferentes autores, publicados en revistas de ámbito científico, utilizando buscadores de fuentes bibliográficas como PubMed o el catálogo CISNE de la Universidad Complutense de Madrid (UCM), además de diversos libros de texto y revistas de actualización médica. La estrategia de búsqueda consistió en la utilización de las siguientes palabras clave: *demencia, demencia vascular, vascular dementia, neurodegenerative diseases, vascular cognitive impairment*.

### 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 5.1. *Diferencias con la enfermedad de Alzheimer*

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por presentar un deterioro de las funciones cognitivas de manera progresiva e irreversible en la edad adulta, relacionada con un acúmulo en el cerebro de las proteínas  $\beta$ -amiloide y tau hiperfosforilada<sup>13</sup>. Es la causa más frecuente de demencia (60-70% de los casos), además de ser una de las principales causas de morbilidad en personas mayores.

Depende de factores de riesgo genéticos y ambientales, entre los que destaca la edad. Sin embargo, la edad por sí misma no es suficiente para causar la enfermedad, sino que influyen otros factores de riesgo como la genética o el nivel educacional y los años de escolarización<sup>13</sup>. La historia familiar de enfermedad de Alzheimer aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad, mientras que un mayor nivel educacional retrasa las manifestaciones clínicas, debido a que la exposición a las actividades intelectuales aumenta las conexiones interneuronales del cerebro, aumentando la capacidad para compensar el daño cerebral y retrasando la aparición de la enfermedad.

A nivel microscópico, la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por presentar depósitos cerebrales de  $\beta$ -amiloide y proteína tau hiperfosforilada. La  $\beta$ -amiloide se acumula en forma de placas seniles (depósitos extracelulares morfológicamente complejos) o de placas neuríticas (agrupaciones de neuronas distróficas), mientras que la proteína tau se hiperfosforila y genera agregados filamentosos insolubles que forman ovillos neurofibrilares intracitoplasmáticos, que tienen un efecto tóxico sobre las neuronas y pueden difundir a otras regiones del cerebro. El estudio neuropatológico macroscópico, en cambio, se caracteriza por presentar una atrofia cerebral que afecta de manera mayoritaria a los hipocampos y a la amígdala, y al avanzar la enfermedad, puede llegar a afectar a todo el cerebro.

La enfermedad de Alzheimer se presenta mayoritariamente a partir de los 65 años, de manera progresiva, siendo característica la alteración de la memoria, y especialmente, la afectación de la memoria episódica reciente, apareciendo como una amnesia anterógrada (incapacidad para recordar nueva información). En cambio, es común que se conserve la memoria de hechos remotos. Además, aparecen con frecuencia la disfunción ejecutiva (junto con la pérdida de la capacidad de juicio y problemas a la hora de tomar decisiones), los problemas visuoespaciales (entre los que destaca el no reconocer rostros familiares), fallos en la atención y el lenguaje, e inadecuación social<sup>13</sup>.

También es común la aparición de síntomas neuropsiquiátricos, entre los que destacan la apatía con episodios de irritabilidad, trastornos del sueño (llegando incluso a la inversión del ciclo vigilia-sueño), trastornos de la conducta sexual y del apetito, y crisis epilépticas en fases avanzadas de la enfermedad.

El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer se basa fundamentalmente en la valoración clínica, la exploración neurocognitiva y otras pruebas complementarias. En la valoración clínica se utilizan principalmente la anamnesis (historia familiar, nivel educacional, comorbilidades, síntomas neuropsiquiátricos, curso y afectación de la enfermedad) y la exploración neurocognitiva (especialmente, de la memoria episódica reciente), ayudándose de un informador del entorno cercano del paciente. Las pruebas de laboratorio se utilizan fundamentalmente para descartar otras causas de deterioro cognitivo, como los estudios de líquido cefalorraquídeo (LCR) en casos que cursan con procesos hematológicos, autoinmunes o desmielinizantes. En investigación se utilizan estos estudios del LCR para diferenciar a los pacientes sanos de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, que presentan bajos niveles de  $\beta$ -amiloide 42 y altas concentraciones de proteína tau en LCR (con una buena sensibilidad y especificidad)<sup>13</sup>.

En los estudios de neuroimagen se utilizan principalmente la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM). Entre los estudios de TC destaca la tomografía por emisión

de positrones (PET), principalmente la PET-amiloide, que presenta una muy elevada sensibilidad y especificidad para la detección de  $\beta$ -amiloide cerebral. La RM, en cambio, presenta una elevada sensibilidad para la patología vascular, por lo que, si la patología vascular explica el déficit cognitivo del paciente, se utiliza para diagnosticar un posible trastorno neurocognitivo vascular<sup>13</sup>. El diagnóstico genético, en cambio, se utiliza únicamente en casos de formas familiares de enfermedad de Alzheimer con inicio precoz.

Existen estudios, como el de *Baumgart et al*<sup>14</sup>, que afirman que puede darse una disminución del riesgo de deterioro cognitivo y demencia (tanto la enfermedad de Alzheimer como la demencia vascular) mediante el control de los factores de riesgo vascular (tales como la hipertensión arterial, la diabetes, el tabaquismo o la obesidad), el ejercicio físico, la dieta y el mantenimiento de una buena actividad cognitiva. La demencia se asocia con un riesgo de mortalidad hasta 3 veces superior al de personas sin demencia<sup>13</sup>.

## 5.2. Factores de riesgo de la demencia vascular

Los principales factores de riesgo de demencia tras sufrir un infarto son la edad, el sexo femenino, poseer antecedentes de otros accidentes vasculares, tener un bajo nivel educativo, y presentar atrofia global o medial-temporal en el diagnóstico de imagen. Sin embargo, los factores de riesgo cardiovascular y la edad avanzada también son factores de riesgo importantes en el desarrollo de demencia vascular en personas que no han sufrido infartos previamente<sup>6</sup>. La supervivencia tras el diagnóstico de demencia vascular se estima en 8 años de media, siendo menor cuando se asocia con variables como el sexo femenino, el deterioro cognitivo previo, los antecedentes de otros accidentes vasculares, las alteraciones neurológicas y la comorbilidad<sup>4</sup>.

Otros factores de riesgo probables en el desarrollo de demencia vascular son las dislipemias, la diabetes, la hipertensión arterial (HTA), el hábito tabáquico, el abuso de alcohol y los antecedentes de enfermedad cardiovascular coronaria o cerebral (principalmente, fibrilación auricular). Además, se ha observado que dichos factores de riesgo posiblemente tengan un efecto sinérgico entre sí, potenciándose e incrementando la probabilidad de desarrollar demencia<sup>4</sup>. En la *Tabla 1* se observa el riesgo relativo estimado de sufrir demencia para cada uno de los principales factores de riesgo, siendo el riesgo relativo una medida estadística que indica cuántas veces más probabilidad tiene el sujeto expuesto a un factor de riesgo de sufrir un evento, en comparación con un sujeto no expuesto a dicho factor; y la potencia estimada, la probabilidad de que una prueba estadística identifique correctamente un efecto.

*Tabla 1:* Factores de riesgo isquémicos modificables o controlables para reducir el riesgo de demencia vascular (tomado de *López-Pousa*<sup>5</sup>).

| Factor de riesgo      | Riesgo relativo estimado | Potencia estimada (%) |
|-----------------------|--------------------------|-----------------------|
| Hipertensión arterial | 3,0-5,0                  | 25-40                 |
| Cardiopatía           | 2,0-4,0                  | 10-20                 |
| Fibrilación auricular | 6,0-18,0                 | 1-2                   |
| Diabetes mellitus     | 1,5-3,0                  | 4-8                   |
| Tabaquismo            | 1,5-2,5                  | 20-40                 |
| Abuso del alcohol     | 1,0-4,0                  | 5-30                  |
| Dislipidemia          | 1,2-2,0                  | 6-40                  |

En cambio, se consideran probables factores protectores frente a la demencia un óptimo control de la presión arterial, una dieta rica en pescado (dieta mediterránea), el ejercicio físico, un consumo moderado de alcohol (1-3 unidades/día), y la terapia con estatinas para el control de la hipercolesterolemia<sup>4</sup>.

### 5.3. Diagnóstico

El diagnóstico de la demencia vascular se centra en la información clínica del paciente, principalmente en su historia clínica, eventos cardiovasculares previos, etc., además de apoyarse en la exploración física y neurológica, estudios de imagen y de laboratorio. Sin embargo, al igual que en todos los otros tipos de demencia, sólo se puede confirmar el diagnóstico de demencia vascular tras realizar un estudio post-mortem. Dichos estudios muestran que las lesiones microvasculares se dan con mayor frecuencia que las lesiones neurodegenerativas en la población anciana.

Las principales herramientas de diagnóstico son<sup>12</sup>:

- Estudios de neuroimagen: se trata de estudios de imagen como la resonancia magnética (RM), que permiten localizar el área donde se ha producido el infarto (a nivel cortical o subcortical y en qué región del cerebro) y descartar posibles neoplasias (Figura 5). Se ha observado que las alteraciones extensas de la sustancia blanca también están relacionadas con la demencia vascular.
- Exploración física: en la demencia vascular suelen aparecer hemiparesias y otros déficits neurológicos focales, tales como signo de Babinski unilateral, parálisis pseudobulbar o defectos del campo visual.
- Examen cognitivo y neuropsiquiátrico: se observan diferentes déficits ejecutivos y espaciales acompañados por un deterioro de la función psicomotora, pudiendo aparecer también depresión, apatía, ansiedad, alteraciones del sueño, agitación y delirios.

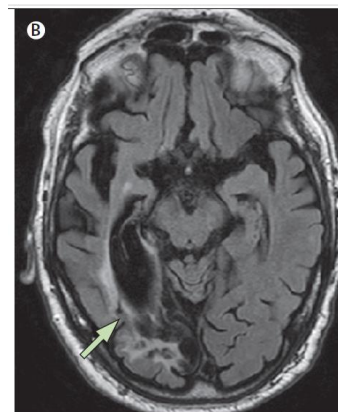


Figura 5. La flecha indica un infarto cerebral cortical<sup>8</sup>

El diagnóstico de neuroimagen de la demencia vascular se debe establecer en base a la relación entre el grado de carga vascular y los datos clínicos y psicológicos<sup>4</sup>. Sin embargo, no existe una relación proporcional entre el daño vascular y la gravedad de la demencia, parece más relevante la distribución, ya que se produce una mayor alteración cognitiva en lesiones periventriculares de las fibras de conexión entre zonas corticales a mayor distancia<sup>4</sup>.

En pacientes jóvenes con lesiones vasculares se ha demostrado que la resonancia magnética craneal puede ser una técnica útil de diagnóstico, puesto que se trata de una técnica más sensible, principalmente en casos de deterioro rápido y progresivo y con presencia de síntomas focales<sup>1</sup>.

Si además se desea conocer el origen del ictus, se puede realizar un estudio Doppler de troncos supraaórticos, un ecocardiograma y un Holter cardíaco, que revelan aterosclerosis de grandes vasos y cardiopatías embolígenas<sup>4</sup>.

La leucoaraiosis, al tratarse de una desestructuración de la sustancia blanca, se detecta en la RM como una zona de hiperintensidad, mientras que en la tomografía axial computerizada (TAC) aparece como una zona hipodensa (Figura 6). Sin embargo, estos hallazgos radiológicos también pueden observarse en personas mayores sin demencia, o asociados a enfermedades metabólicas, desmielinizantes o infecciosas. En personas mayores de 60 años estos hallazgos tienen una prevalencia de hasta el 95%, por lo que no son el principal criterio diagnóstico en estos pacientes<sup>1</sup>.

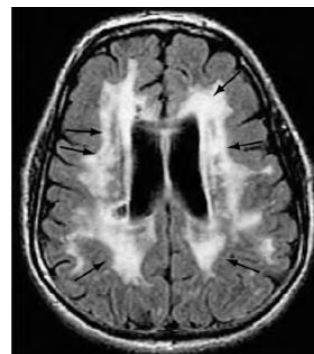


Figura 6. Enfermedad difusa de la sustancia blanca<sup>12</sup>

Los criterios diagnósticos se basan en las características de la demencia, tales como la progresión escalonada, el curso fluctuante, la historia previa de infartos cerebrales y los signos neurológicos focales. Existen múltiples criterios clínicos utilizados en el diagnóstico de la demencia, como DSM-IV (*diagnostic and statistical manual of mental disorders*), CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades), NINDS-AIREN (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*), ADDTC (*Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers*) o CAMDEX (*Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People*). Sin embargo, todos estos criterios se establecen sobre los criterios diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer, por lo que conceden una gran importancia a los trastornos de la memoria y no permiten obtener un diagnóstico precoz de la demencia vascular. Una desventaja de estos criterios diagnósticos es que clasifican incorrectamente hasta un 30% de las demencias mixtas.

Generalmente se recomienda el uso de los criterios NINDS-AIREN, especialmente en el campo de la investigación, ya que son más específicos a pesar de ser poco sensibles (sensibilidad del 14% y especificidad del 99%) y tener una alta variabilidad dependiendo del observador<sup>5</sup>. Además, estos criterios excluyen los casos de enfermedad de Alzheimer y demencias mixtas mejor que cualquier otro método<sup>15</sup>. Entre los criterios NINDS-AIREN cabe destacar los siguientes<sup>5</sup>:

1. Presencia de alguna de las siguientes:
  - a. Demencia (declive cognitivo manifestado por un deterioro de la memoria y otras áreas cognitivas), que interfiere con actividades de la vida diaria.
  - b. Enfermedad cardiovascular (ECV) con signos focales en la exploración neurológica, y evidencias de ECV en el diagnóstico de imagen cerebral (TC o RM).
  - c. Inicio de demencia 3 meses tras sufrir un accidente cerebrovascular o deterioro brusco de las funciones cognitivas con evolución fluctuante o escalonada.
2. Características clínicas para un probable diagnóstico de demencia vascular:
  - a. Trastornos de la marcha.
  - b. Antecedentes de inestabilidad y caídas frecuentes.
  - c. Urgencia para orinar.
  - d. Parálisis pseudobulbar.
  - e. Cambios de personalidad, depresión o incontinencia emocional.
3. Se puede realizar el diagnóstico clínico de demencia vascular en presencia de demencia (según la definición 1a) con signos focales neurológicos, únicamente en

pacientes sin estudios de imagen del cerebro o en pacientes con un inicio insidioso y curso variable de los déficits cognitivos.

4. Criterios para un diagnóstico definitivo de demencia vascular:
  - a. Criterios clínicos de probable demencia vascular.
  - b. Evidencia histológica de ECV (a partir de necropsia o biopsia).
  - c. Ausencia de ovillos neurofibrilares y placas neuríticas, típicos de la enfermedad de Alzheimer.
  - d. Ausencia de otros trastornos clínicos o patológicos que puedan producir demencia.

#### 5.4. Prevención y tratamiento

El principal objetivo del tratamiento de la demencia vascular es combatir las causas, tales como los factores de riesgo cardiovasculares que afectan al sujeto, de manera que mejore la calidad de vida del paciente. Para ello, es primordial prevenir nuevas lesiones isquémicas controlando factores como la hipertensión y la diabetes, y evitando otros como el sedentarismo o el tabaquismo.

Debido a la heterogeneidad de la enfermedad cardiovascular causante de la demencia vascular, la ausencia de unos criterios diagnósticos más específicos y el desconocimiento del mecanismo patológico de la enfermedad, no existe un tratamiento determinado específicamente para la demencia vascular, por lo que el tratamiento se centra en medidas de prevención secundaria, así como medidas de atención primaria para evitar los episodios de ictus y otros daños vasculares<sup>5</sup>.

El tratamiento de las demencias en general debe ser multidisciplinar y abarcar terapias tanto farmacológicas como no farmacológicas, especialmente efectivas en el control de los síntomas psicológicos y conductuales. El tratamiento de elección para el control de los síntomas, sin embargo, varía en función del autor consultado. Según [García-Soldevilla et al](#)<sup>16</sup>, el tratamiento de los síntomas psicológicos y conductuales de las demencias es:

- Para **delirios, alucinaciones y trastornos de identificación** el tratamiento de elección es quetiapina a dosis altas (100-300 mg/día) u olanzapina a dosis menores (5-15 mg/día), pudiendo utilizarse además aripiprazol o risperidona.
- Para la **depresión** se utilizan principalmente fármacos antidepresivos de tipo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), como citalopram, o antidepresivos duales, como desvenlafaxina. Se utiliza también quetiapina en casos de depresión psicótica. Se debe evitar el uso de antidepresivos tricíclicos debido a sus efectos anticolinérgicos.
- Para la **ansiedad e irritabilidad** en periodos cortos se utilizan benzodiazepinas (principalmente lorazepam y diazepam), pudiendo utilizarse además otros ansiolíticos como trazodona, mirtazapina o pregabalina. Estos ansiolíticos, además, pueden ser utilizados en trastornos del sueño, junto con lormetazepam.
- Para la **agresividad y agitación** se utilizan fármacos como olanzapina, risperidona y haloperidol (de manera puntual), o incluso antiepilépticos como carbamazepina y ácido valproico.
- En los **trastornos de la ingesta** se emplean fármacos antidepresivos que regulan el apetito compulsivo típico de estos pacientes, tales como paroxetina o risperidona.

Otros estudios, como el del *Grupo de trabajo de demencias de la semFYC* (sociedades de medicina de Familia y Comunitaria)<sup>17</sup>, indican además el tratamiento farmacológico de otros síntomas asociados a la demencia vascular, como pueden ser los trastornos del sueño que pueden aparecer en estos pacientes, cuyo tratamiento debe realizarse con lorazepam, oxazepam, paroxetina, trazodona, zolpidem o clometiazol.

Sin embargo, no existe un fármaco de elección para el tratamiento de una demencia vascular establecida, debido a la falta de evidencia de la efectividad de los principales tratamientos utilizados<sup>18</sup>. El tratamiento preventivo de los factores de riesgo incluye el control de la presión arterial, el tratamiento antiagregante con dosis elevadas de ácido acetilsalicílico u otros fármacos antiagregantes, la reducción de los niveles de colesterol-LDL, y la eliminación del hábito tabáquico pueden mejorar la situación del paciente<sup>18</sup>. De igual manera, los resultados del tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa (principalmente con donepezilo) han obtenido resultados positivos en algunos ensayos.

Existen estudios que evidencian la existencia de una relación entre la disfunción colinérgica y la demencia vascular, y que el tratamiento con **inhibidores de acetilcolinesterasa (ACE)** en pacientes con demencia vascular mejora de manera significativa las pruebas cognitivas, de comportamiento y las actividades de la vida cotidiana<sup>15</sup>. Estos fármacos se utilizan de manera habitual en la terapia de la enfermedad de Alzheimer. Es posible que el déficit colinérgico que presentan los pacientes con demencia vascular se deba a la isquemia de los núcleos colinérgicos basales, cuyas arterias son altamente sensibles a la hipertensión arterial, produciéndose lesiones isquémicas en los vasos o en la sustancia blanca. La mayoría de los estudios clínicos se han realizado con **donepezilo**, y han demostrado que su administración en pacientes con formas leves o moderadas de demencia vascular mejora la función global y la capacidad para realizar actividades de la vida cotidiana<sup>19</sup>.

Actualmente, los principales tratamientos empleados se centran en el uso de vasodilatadores y antiagregantes plaquetarios. Entre los vasodilatadores destacan los **derivados ergóticos** como la **nicergolina**, que, además de tener propiedades vasoactivas, es una molécula neuroprotectora frente a la degeneración neuronal. También se emplea el **ácido nicotínico**, que presenta efecto vasodilatador a la par que disminuye los triglicéridos, mejora la resistencia a la insulina y reduce el colesterol en las placas de ateroma<sup>15</sup>.

Existen numerosos estudios sobre el uso de **fármacos antiagregantes** para la prevención primaria o secundaria del ictus vascular isquémico, aunque los estudios que demuestran su eficacia en pacientes con demencia vascular son más escasos. La aspirina, agente antiagregante por excelencia, parece no tener efectos positivos demostrados en el tratamiento de la demencia vascular.

El **triflusal** y su metabolito activo (ácido 3-hidroxi-4-trifluorometilbenzoico), ambos relacionados estructuralmente con los salicilatos (aunque no se trata de un derivado de la aspirina), inhiben el metabolismo del ácido araquidónico, y, por tanto, impiden la agregación plaquetaria. En un estudio realizado por *López-Pousa et al*<sup>20</sup> en pacientes con demencia vascular, se demostró una estabilización de la enfermedad en los pacientes tratados con triflusal respecto a los pacientes del grupo placebo.

Algunos estudios preliminares también han demostrado un posible efecto positivo sobre los pacientes con demencia vascular de los extractos de **Choto-san** y **Jianno yishi**, utilizados tradicionalmente en la medicina oriental para los problemas cognitivos<sup>15</sup>. De igual manera, varios estudios muestran un efecto beneficioso del tratamiento con 30-60 mg/día de **vimpocetina** (un éster etílico sintético obtenido a partir de un alcaloide de la vinca, *Vinca minor*) en pacientes con demencia vascular, enfermedad de Alzheimer y demencias mixtas<sup>15</sup>.

Los **antiagregantes neurotróficos**, en general, no han demostrado tener efectos positivos en el tratamiento de pacientes con demencia. En cambio, los **fármacos reductores del fibrinógeno**, como el **sulodexide**, disminuyen la viscosidad plasmática. De este modo, los pacientes con demencia vascular tratados con este fármaco obtienen mejores resultados en las pruebas cognitivas. El argatrobán, un inhibidor directo de la trombina, también ha demostrado tener un efecto anticoagulante seguro en casos de ictus agudo y una disminución de los infartos silentes en pacientes con demencia vascular<sup>21</sup>.

El estudio realizado por *Black et al*<sup>22</sup> ha demostrado que la **pentoxifilina**, un derivado de la teobromina que disminuye el fibrinógeno y los niveles de factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), tiene un efecto positivo en pacientes con demencia vascular multiinfarto, mejorando la función cognitiva de estos pacientes.

También se ha estudiado el uso de **bloqueantes de los canales de calcio** (agentes antihipertensivos) en pacientes con demencia vascular, principalmente **nimodipino**, **lacidipino** y **lercanidipino**. El uso de nimodipino en pacientes con demencia vascular multiinfarto ha demostrado tener un efecto positivo en las formas subcorticales por lesión de pequeños vasos, mejorando significativamente la fluidez verbal y reduciendo el deterioro cognitivo de los pacientes<sup>23</sup>. El lacidipino y el lercanidipino presentan efectos positivos en la arteriosclerosis de la carótida, las lesiones de pequeño vaso cerebral y en el flujo cerebral, lo que parece estar relacionado con su interacción con el óxido nítrico, y por tanto, mejoran las pruebas cognitivas de los pacientes tratados con estos fármacos<sup>15</sup>.

La **citicolina** o **CDP-colina** (citidina-5'-difosfato-colina) es la principal molécula neuroprotectora utilizada, y se trata de un nucleósido endógeno que actúa como intermediario en procesos metabólicos tales como la síntesis de acetilcolina y de fosfatidilcolina en las membranas neuronales, y en la oxidación a betaína<sup>24,25</sup>. Además, dichos efectos neuroprotectores se ven potenciados por la activación de la biosíntesis de las membranas neuronales, del metabolismo cerebral y por aumentar los niveles de noradrenalina y dopamina<sup>25</sup>. La administración de este compuesto tiene un efecto beneficioso, ya que estimula la plasticidad neuronal y la recuperación neuronal tras sufrir un infarto<sup>26</sup>.

Según un estudio realizado por *Álvarez Sabín et al*<sup>24</sup>, existen evidencias de que la CDP-colina tiene un efecto beneficioso en pacientes con demencia vascular sobre la memoria y la conducta a corto y medio plazo. A los 6 y 12 meses de sufrir el ictus, en los pacientes tratados con citicolina (2g/día en la fase aguda tras sufrir un ictus, y 1g/día durante las siguientes 24 semanas) se observó una mejoría general de las funciones cognitivas, con mejores resultados en las funciones ejecutivas, la memoria, la atención y la orientación temporal. Esta mejora en las funciones ejecutivas de los pacientes con demencia vascular permite una realización más



efectiva de la rehabilitación cognitiva, ya que el paciente es capaz de realizar actividades de la vida diaria<sup>24</sup>.

En cuanto a la prevención y neuroprotección del paciente, el sistema nervioso se defiende del daño causado por el envejecimiento y las enfermedades neurodegenerativas mediante la plasticidad neuronal y la reserva cognitiva<sup>4</sup>. La plasticidad neuronal es la capacidad de las neuronas para establecer nuevas sinapsis, y depende de la actividad intelectual desarrollada a lo largo de la vida del paciente. La reserva cognitiva está relacionada con la presencia de factores de riesgo vascular, que disminuyen la reserva cognitiva del paciente; existen estudios que evidencian que un control adecuado de la hipertensión arterial reduce el riesgo de deterioro cognitivo por la edad<sup>18</sup>.

Otros factores importantes que aumentan tanto el riesgo de demencia vascular como de enfermedad de Alzheimer son la diabetes mellitus, la elevación de la homocisteína, los niveles bajos de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>, la dislipemia y el tabaquismo. Además, el riesgo de demencia vascular aumenta con el ictus vascular y la isquemia coronaria, por lo que la prevención primaria y secundaria para el control de los citados factores de riesgo deben implantarse de manera temprana para disminuir la incidencia de demencia<sup>15</sup>.

Las principales intervenciones sobre el estilo de vida que actúan de manera preventiva sobre los factores de riesgo vascular son<sup>18</sup>:

1. Realizar una actividad física regular.
2. Mantener una actividad intelectual adecuada.
3. Abandonar el hábito tabáquico.
4. Evitar traumatismos craneoencefálicos, ya que aumentan el riesgo de sufrir un deterioro cognitivo y demencia.
5. Seguir una dieta mediterránea.
6. Evitar el abuso de alcohol.
7. Evitar, en la medida de lo posible, los episodios de estrés y depresión, ya que podrían estar relacionados con un mayor riesgo cognitivo.

## **6. CONCLUSIONES**

La demencia vascular tiene una incidencia cada vez mayor en la población, debido a un aumento de la supervivencia tras sufrir un ictus y al envejecimiento de la población. Sin embargo, no existen pruebas lo suficientemente específicas para diagnosticar correctamente esta enfermedad, lo que conduce a un infradiagnóstico de la demencia vascular. Asimismo, no existe una evidencia sólida de la efectividad de los principales tratamientos farmacológicos, por lo que el tratamiento se debe centrar en paliar los síntomas neurocognitivos que afectan al paciente a fin de mejorar su calidad de vida.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Ayuso-Peralta L., Rojo-Sebastián A. y Ballesteros-Barranco A. Demencias. *Medicine*. 2019; 12(74):4329-4337.
2. Seeley W. y Miller B. Demencia. En: Harrison, ed. en *Principios de medicina interna*. 19ª ed. México: McGraw-Hill; 2015, p. 170-176.

3. García-Cobos R. y Frank-García A. Demencia por lesión de vaso grande. En: Alberca R., López-Pousa S., ed. en Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. 4ª ed. Madrid: Editorial Médica-Panamericana; 2010. p. 405-418.
4. Ayuso-Peralta L., Rojo-Sebastián A., García-Soldevilla M.A. y González-Robles C. Otras demencias degenerativas. Demencia con cuerpos de Lewy, demencia en la enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal y demencia vascular. *Medicine*. 2019; 12(74):4347-4356.
5. López-Pousa S. Epidemiología del deterioro cognitivo de origen vascular. En: Alberca R., López-Pousa S., ed. en Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. 4ª ed. Madrid: Editorial Médica-Panamericana; 2010. p. 391-404.
6. Grupo de trabajo de demencias de la semFYC. Demencias desde la Atención Primaria. Barcelona: semfyc Ediciones; 2005, p. 9-14.
7. Barquero-Toledo M., Carnero-Pardo C., Martínez-Lozano M.D. Clasificación. En: Molinuevo J.L., Peña-Casanova J., editores. Guía oficial de la Sociedad Española de Neurología (SEN) para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones. Barcelona: Thomson Reuters; 2009, p. 51-60.
8. O'Brien J. y Thomas A. Non-Alzheimer's dementia 3. *The Lancet*. 2015; 386:1698-1706.
9. Venkat P., Chopp M. y Chen J. Models and mechanisms of vascular dementia. *Exp Neurol*. 2015; 272:97-108.
10. Kalaria, R.N. The pathology and pathophysiology of vascular dementia. *Neuropharmacology*. 2018; 134:2326-2339.
11. Turon-Estrada A. y Bas-Serra R. Demencia vascular por lesiones de pequeño vaso. En: Alberca R., López-Pousa S., ed. en Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. 4ª ed. Madrid: Editorial Médica-Panamericana; 2010. p. 419-428.
12. Seeley W. y Miller B. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. En: Harrison, ed. en Principios de medicina interna. 19ª ed. México: McGraw-Hill; 2015, p. 2598-2602.
13. Barragán-Martínez D., García-Soldevilla M.A. et al. Enfermedad de Alzheimer. *Medicine*. 2019; 12(74):4338-4346.
14. Baumgart M., Snyder H.M. Carrillo M.C., Fazio S. et al. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement* 2015; 11(6):718-726.
15. Román-Campos R. Tratamiento de la demencia vascular y del deterioro cognitivo vascular. En: Alberca R., López-Pousa S., ed. en Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. 4ª ed. Madrid: Editorial Médica-Panamericana; 2010. p. 445-456.
16. García-Soldevilla M.A., Enjuanes-García A. et al. Aspectos terapéuticos en las demencias. *Medicine*. 2019; 12(74):4357-4366.
17. Grupo de trabajo de demencias de la semFYC. Demencias desde la Atención Primaria. Barcelona: semfyc Ediciones; 2005, p. 136.
18. Grupo de trabajo de demencias de la semFYC. Demencias desde la Atención Primaria. Barcelona: semfyc Ediciones; 2005, p. 126.

19. Román G.C., Wilkinson D. et al. Donepezil in vascular dementia: combined analysis of two large-scale clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005; 20:338-344.
20. López-Pousa S., Mercadal-Dalmau J. et al. Triflusal in the prevention of vascular dementia. *Revista de Neurología (Barcelona).* 1997; 25:1525-1528.
21. Kario K., Matsuo T. et al. Effect of thrombin inhibition in vascular dementia and silent cerebrovascular disease. An MR spectroscopy study. *Stroke.* 1999; 30:1033-1037.
22. Black R.S., Barclay L.L. et al. Pentoxifylline in cerebrovascular dementia. *J Am Geriatr Soc.* 1992; 40:237-244.
23. Pantoni L., Rossi R. et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a subgroup analysis of the Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial. *J Neurol Sci.* 2000; 175:124-134.
24. Álvarez-Sabín J., Ortega G. et al. Congreso de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, 2010.
25. Secades J.J. y Lorenzo J.L. Citicoline: Pharmacological and clinical review, 2006 update. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2006; 28:B1-B56.
26. Hurtado O., Lizasoain I. y Moro M.A. Neuroprotection and recovery. Recent data at the bench on citicoline. *Stroke.* 2011; 42:S33-S35.