

## Avances recientes en el diagnóstico y tratamiento de la demencia vascular

Manuel Castro Samur\*  
Beatriz H. Caamaño\*\*  
Harold Herrera Carvajal\*\*\*  
Daniel Guerro Bracho\*\*\*\*

\*MD. Co-investigador Grupo de Investigación en Psiquiatría. Universidad del Magdalena. Santa Marta. Colombia.

\*\*MD Psiquiatra. Jefe del Servicio de Salud Mental Hospital Universitario Fernando Troconis. Directora del Grupo de Investigación en Psiquiatría de la Universidad del Magdalena. Santa Marta. Colombia.

\*\*\*MD. Internado Rotatorio de Medicina - Hospital Universitario Cari. Co-investigador Grupo de Investigación en Psiquiatría. Universidad del Magdalena. Santa Marta. Colombia.

\*\*\*\* MD. Internado Rotatorio de Medicina - Hospital Universitario de Santander. Co-investigador Grupo de Investigación en Psiquiatría. Universidad del Magdalena. Santa Marta. Colombia.

Correspondencia: Manuel Castro Samur. Carrera 6 J # 29 – 61 El Cortijo. Sincelejo. Sucre. Colombia. e-mail: mcsamur@gmail.com.

### RESUMEN

**Introducción:** la demencia vascular es un síndrome adquirido y persistente causado por lesiones netamente vasculares a nivel del sistema nervioso central, alterando las funciones del intelecto y la cognición, indispensables para el equilibrio biológico, psicológico y social. **Objetivo:** describir los avances reciente en demencia vascular; criterios diagnósticos, factores predisponentes, epidemiología, neuropatología, perfil neurocognitivo y psiquiátrico y abordaje terapéutico integral. **Metodología de búsqueda:** revisión actualizada de la literatura, mediante búsqueda automatizada de artículos recientes en revistas indexadas en base de datos biomédicas, durante los meses de marzo a mayo del 2012. **Resultados:** se encontraron 55 artículos con información actualizada que consolidan los objetivos de la revisión. **Conclusiones:** la demencia vascular ha asumido un rol mórbido, especialmente en la población geriátrica, a consecuencia de la alta prevalencia de enfermedades cerebro-cardio vasculares; por lo cual su prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación deben ser prioridad en la práctica clínica, dada la importancia de la salud mental en esta población que en Colombia ha sido subvalorada. (MÉD. UIS. 2012;25(3):221-7).

**Palabras clave:** Demencia Vascular. Infarto Cerebral. Hipoxia. Terapéutica. Diagnóstico.

### Recent advances in the diagnosis and treatment of vascular dementia

### ABSTRACT

**Introduction:** vascular dementia is an acquired and persistent syndrome caused by vascular injuries in the central nervous system, altering the functions of intellect and cognition, which are essential for the biological, psychological and social balance on the individual. **Objective:** describe the recent advances in vascular dementia; diagnostic criteria, predisposing factors, epidemiology, neuropathology, and neurocognitive profile psychiatric and comprehensive therapeutic approach. **Methods:** updated review of the literature, using automated search of recent articles in journals indexed in biomedical database, during the months of March to May 2012. **Results:** we found 55 articles with updated information that consolidate the objectives of the review. **Conclusions:** vascular dementia has taken an important role on morbidity, especially in the geriatric population, as a result of the high prevalence of cerebrovascular diseases. Prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation must be priorities in the clinical practice, given the importance of mental health in this population, which has been underestimated in Colombia. (MÉD.UIS. 2012;25(3):221-7).

**Key words:** Vascular Dementia. Cerebral Infarction. Hypoxia. Therapeutics. Diagnosis.

## INTRODUCCIÓN

La alta incidencia de enfermedades vasculares en Colombia y el subdiagnóstico de las mismas ha convertido a la Demencia Vascular (DV) en uno de los factores mórbidos que determinan un impacto significativo en la calidad de vida de los adultos mayores, al comprometer múltiples dominios cognitivos como las funciones ejecutivas, memoria, lenguaje, habilidades visuoespaciales, pudiendo incluso producir cambios en la personalidad de los sujetos afectados.

Las enfermedades crónicas como diabetes e hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares: fibrilación auricular, arterioesclerosis y aterosclerosis, comorbilidades como la dislipidemia y estilos de vida inadecuados ya sea el sedentarismo, estrés, tabaquismo y alcoholismo son predisponentes primarios para sufrir lesiones cerebrales de tipo isquémico, hemorrágico e hipoxia – isquemia; procesos directamente implicados en la génesis de la DV<sup>2,3</sup>. Por tanto conocer su estado del arte, permitiría actuar en fases tempranas evitando así las consecuencias irreversibles de esta enfermedad.

Estos antecedentes motivan a presentar una revisión actualizada que recopila las teorías más relevantes en la materia, define los criterios más sensibles y específicos para el diagnóstico, describe los factores de riesgos frecuentemente asociados, los índices epidemiológicos mundiales y colombianos, la neuropatología orgánica y psiquiátrica, las pruebas imagenológicas de elección y el abordaje terapéutico integral para pacientes con DV.

## METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

Se realizó una revisión automatizada y actualizada de la literatura, recolectando artículos de revistas indexadas pertenecientes a bases de datos científicas de alto reconocimiento; PUDMED, Cochrane, Imbiomed, EBSCOhost, Medline, en un periodo comprendido entre los meses de marzo a mayo de 2012. Solo se incluyeron artículos de revisión y originales productos de investigaciones publicados en idioma español e inglés, todos ellos con menos de cinco años desde su presentación. Como estrategia de búsqueda se utilizaron descriptores (demencia vascular, infarto cerebral,

hipoxia, epidemiología, patogénesis, diagnóstico y tratamiento de la DV), todos ellos aceptados por la base de datos MeSH; herramienta lingüística por excelencia utilizada internacionalmente para la búsqueda de material bibliográfico biomédico de alta calidad. El número de artículos que cumplieron con los criterios de inclusión y fueron citados en la presente revisión fueron 55. La información fue analizada críticamente y presentada en concordancia con la evidencia científica. No se presentaron buscadores simultáneos.

## DEMENCIA VASCULAR

### *Epidemiología*

**Prevalencia:** La demencia es una enfermedad frecuente de la población geriátrica afectando al 6,4-8% de la población mayor de 65 años. Partiendo de la edad su prevalencia se duplica cada cinco años llegando al 29,8-50% en los mayores de 85 años. De todas la demencias del mundo occidental, la enfermedad de Alzheimer es la más frecuente (40- 65%), seguida por la DV 15-20%)<sup>4</sup>. Por el contrario y consecuente a la prevalencia de enfermedad de pequeños vasos en China y Japón la DV se constituye como la primera causa demencial. Los cuadros mixtos (demencia tipo Alzheimer y vascular) se establecen como la tercera causa con una probabilidad 11-20% y su amento exponencial obedece a la recurrencia de infartos cerebrales. Las estadísticas actuales fluctúan a causa de la variación de la sensibilidad y especificidad de los criterios diagnóstico para DV<sup>5</sup>.

**Incidencia:** La incidencia de la DV aumenta con la edad de forma exponencial: 0'27 por 100 pacientes año entre 60 y 69 años, y 2'74 por encima de 80 años<sup>4</sup>.

**Pronóstico:** La supervivencia en DV es menor que en la enfermedad de Alzheimer y su mortalidad anual supera el 10% y su aumento depende de factores como Volumen del infarto (>33 mm), grado de limitación física subsecuente, mayor edad, género masculino y recurrencias de infartos cerebrales<sup>4</sup>.

**Factores de riesgo:** Los factores de riesgo se dividen en demográfico, aterogénicos, no aterogénicos y asociados a ECV(6-12) (ver Tabla 1) .

Tabla 1. Factores de riesgo para la demencia vascular.

Factores de riesgo para demencia vascular	
Aterogénicos	Hipertensión arterial
	Diabetes mellitus
	Enfermedad cardíaca
	Trombofilias
	Obesidad
	Dislipidemia
	Sedentarismo
No aterogénicos	Genéticos (APO-E)
	Alcoholismo
	Estrés
	Tabaquismo
Asociados al infarto cerebral	Extensión
	Localización
	Multiplicidad
	Recurrencia

### Criterios diagnósticos

La falta de unificación de parámetros diagnósticos para DV se refleja en múltiples criterios actualmente existentes descritos en los múltiples textos que se encuentran iniciando por el manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría en su cuarta edición (DSM-IV), décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados (CIE-10), los centros del Estado de California para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer (ADDTC), la rama neuroepidemiológica del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos e Infarto con soporte de la Asociación Internacional para la Investigación y la Enseñanza de las Neurociencias (NINCS-AIREN), el Índice Isquémico de Hachinski y la escala global de deterioro. Con excepción de la autopsia que es el estándar de oro diagnóstico, ningún criterio es lo suficientemente sensible y específico para DV, no obstante los más utilizados en investigación son los de NINCSAIREN y para diagnóstico clínico los del ADDTC. Estos dos exigen la utilización de la neuroimagen y la confirmación histopatológica para establecer el diagnóstico de DV<sup>13-6</sup>.

### Patogénesis

La mayoría de los procesos fisiopatológicos de las enfermedades causantes de DV finalizan en lesiones cerebrales isquémica (75%), hemorrágicas (15%) e hipóxico-isquémicas (5%). Estas lesiones interrumpen las conexiones entre múltiples regiones cerebrales que se encuentran unidas entre sí, por circuitos nerviosos dependientes de neurotransmisores generan un deterioro de las funciones propias de las zonas afectadas. Aunque las grandes regiones de isquemia son las íntimamente ligadas a la génesis de la DV, pequeños y únicos infartos localizados en territorios estratégicos también pueden iniciar su aparición<sup>17-21</sup>.

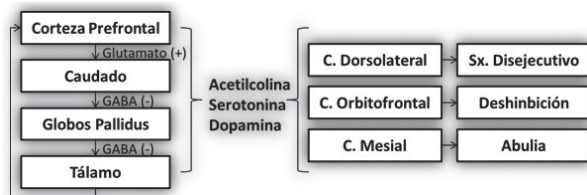
### Desconexión de los circuitos cortico-subcorticales:

La corteza frontal se encuentra delimitada por la cisura de Rolando que la separa de los lóbulos parietales, la cisura de Silvio que la diferencia de los lóbulos temporales y el cíngulo que limita a la subcorteza. El lóbulo frontal se divide en corteza motora premotora y prefrontal. Esta última es la más importante en la génesis de DV por ser el origen de tres circuitos (prefrontal dorsolateral subcortico-cortical, prefrontal orbitolateral subcortico-cortical y prefrontal mesial subcortico cortical que comprende el giro del cíngulo anterior)<sup>22</sup>.

Los circuitos nacen en diferentes áreas de la corteza prefrontal y se conectan con la subcorteza, excitando e inhibiendo a múltiples estructuras a través de glutamato y GABA, respectivamente. Inicialmente se establece la excitación del núcleo caudado por parte de la corteza prefrontal, este a su vez inhibe al *globus pallidus* reduciendo su secreción de GABA que mantiene inhibido al tálamo. La excitación del tálamo por efecto del déficit de neurotransmisor inhibitor en su unión con el *globus pallidus*, determina la estimulación de la corteza prefrontal, cerrando el circuito. Los neurotransmisores globales que modulan cada fase de las vías frontosubcorticales son la acetilcolina, dopamina y noradrenalina<sup>22,23</sup>.

Las enfermedades que lesionan el tejido cerebral a través de procesos isquémicos, hemorrágicos o hipóxico-isquémicos producen desconexión de los circuitos cortico-subcorticales generando un cuadro sintomatológico propio del área afectada. Si la lesión se ubica en región dorsolateral (áreas 9-10 de Brodmann, territorio dorsolateral del núcleo caudado, lateral dorsomedial del *globus pallidus*

y la porción ventral y dorsomedial del tálamo) predominará el síndrome disejecutivo, caracterizado por alteración de las funciones ejecutivas como la organización, secuenciación, abstracción y planificación, síntomas asociados que incluyen alteración de la memoria de trabajo, amnesia frontal, escasa fluidez verbal y no verbal y alteración de la programación motora. Por otra parte, si la región afectada es la orbitofrontal (áreas 11-12 de Brodmann, porción ventral anterior del núcleo caudado, la zona medial dorsomedial del globus pallidus y ventral anterior y dorsomedial del tálamo) el cuadro clínico se evidencia en la desinhibición de la personalidad, signos y síntomas asociados como la ausencia de normas sociales, descontrol de impulsos reiterativos, conducta de utilización y memoria. Finalmente si la lesión compromete el circuito mesial (área 24 de Brodmann, núcleo accumbens, región rostralateral del *globus pallidus* y tálamo dorsomedial) la clínica evidenciada será la abulia asociada a mutismo acinético, desmotivación, ausencia de respuestas motoras, verbales y emocionales<sup>22-30</sup> (ver Figura 1).



Grafica 1. Patogénesis DV.

**Alteraciones genéticas:** Las demencias, especialmente la de tipo Alzheimer y vascular comparten rasgos genéticos importantes en la aparición de la enfermedad. El alelo Épsilon 4 del gen que codifica para la lipoproteína E interviene en la regulación metabólica de los lípidos y la reparación del sistema nervioso central, por lo tanto irregularidades genéticas que generan defectos en su función, tienen como consecuencia aterosclerosis y déficit en la función reparadora neuronal que termina en muerte de tejido cerebral por isquemia, hemorragia o hipoxia-isquemia<sup>31-3</sup>.

### Clasificación

- **DV cortical:** Se debe a multiinfartos, hemorragias e hipoxia-isquemia. Su clínica evidencia apraxia, afasia, agnosia, alteraciones de las funciones visuoespaciales y visuconstructivas, déficit de la memoria y alteración del cálculo<sup>34,35</sup>.
- DV subcortical. Es causada frecuentemente por enfermedades de pequeños vasos e infartos

estratégicos en la subcorteza. Se caracteriza por sus signos y sintomatología típica consistente en disfunción ejecutiva, trastorno de la atención y motivación, trastorno del afecto, apatía, abulia, ataxia y síndrome pseudobulbar<sup>34,35</sup>.

### Neuroimágenes

El avance acelerado de las ayudas diagnósticas ha permitido la identificación de las variedades de lesiones a nivel del sistema nervioso central causantes de DV. La más utilizada actualmente es la tomografía computarizada por su costo-efectividad. No obstante la resonancia magnética con técnica de ponderación de la difusión se está convirtiendo en la modalidad radiológica de elección ya que permite la evaluación de la isquemia, hemorragia, masa-efecto de masa y otras patologías distintivas de la DV; y a diferencia de la tomografía computarizada y la resonancia magnética clásica, también identifica los territorios activos del cerebro en riesgo potencialmente preservables en isquemia aguda y muestra el patrón del infarto sugiriendo una etiología<sup>36-42</sup>.

### Alteraciones neurocognitivas

Las lesiones vasculares cerebrales extensas o pequeñas y estratégicas determinan la progresión escalonada de síntomas cognitivos, éstos a su vez culminan en un síndrome global característico no solo de la DV sino de otros tipos de demencias más frecuentes como la enfermedad de Alzheimer. De allí que actualmente se describan cuadros demenciales mixtos. El trastorno atencional y disejecutivo son las alteraciones cognitivas más frecuentes, seguidas por la lentitud psicomotora y la pérdida de memoria de fijación. Se observa a un paciente con cambio significativo de la personalidad, sin iniciativa, apático e incapaz para abstraer al planificar e iniciar una actividad, la cual realiza lentamente, desatento, sin motivación y concentración; lo que incentiva al fracaso y por tanto al no cumplimiento de los objetivos de trabajo trazados. Además se torna olvidadizo, desorientado, con alteraciones del lenguaje que divergen según el área cerebral afectada, es así como se observa reducida la afluencia verbal y la complejidad del discurso, esto consecuente a la disartria espástica<sup>22-30</sup>.

### Alteraciones neuropsiquiátricas

**Trastorno del afecto:** Generalmente se producen por lesiones isquémicas subcorticales. El estado

depresivo mayor es el más frecuente, presentándose en el 21% de los pacientes con DV, cifra menor en enfermedad de Alzheimer. Con menos frecuencia el trastorno bipolar y la distimia. Actualmente se ha designado el termino de síndrome de disfunción ejecutiva y depresión de comienzo tardío a los pacientes con lesiones vasculares subcorticales con síntomas depresivos y cognitivos que se caracterizan por ideación delirante paranoide, marcado retardo psicomotor, desinterés por las actividades diarias, anhedonia, más discapacidad funcional que la depresión no vascular y cuadros maniformes irritabilidad<sup>43-5</sup>.

**Psicosis:** También denominada psicosis de comienzo tardío, se presenta en el 20% de los pacientes con DV. La clínica revela predominios de ideas delirantes y existencia de una afectación preponderante de áreas temporales<sup>46</sup>.

**Agresión:** Se asocia a hipoperfusión temporal izquierda, corteza frontal dorsolateral y región parietal derecha. Se presenta agitación psicomotora en el 25% de los paciente con agresión, irritabilidad en 21,4%, agresión física heterodirigida en 20%<sup>47</sup>.

**Trastorno de la ansiedad:** El origen de los trastornos de ansiedad se genera en frecuencia por afección en la corteza orbitofrontal. Los pacientes con demencia y ansiedad muestran una gran preocupación por su futuro, finanzas o salud, por situaciones anteriormente no estresantes. La manifestación corriente es la preocupación por un hecho venidero en forma de preguntas incesantes y repetitivas sobre ese hecho (síndrome de Godot) que son una carga muy pesada para la familia y los cuidadores. Otro síntoma de ansiedad es la fobia a quedarse solo<sup>43</sup>.

#### Tratamiento

En la terapéutica de un paciente con DV se deben controlar los factores de riesgo, prevenir los eventos vasculares y tratar los trastornos cognitivos o conductuales.

**Factores de riesgo:** Hipertensión arterial, patologías cardíacas embolizantes, accidentes cerebrovasculares o accidentes isquémicos transitorio previos, tabaquismo, alcoholismo, hematocrito elevado, dislipidemias y diabetes mellitus son factores de riesgo inherentes a un evento patológico vascular cerebral y su control a tiempo minimiza la probabilidad de aparición

de la DV y más aún si estas comorbilidades están asociadas a la mayoría de edad, incrementando el riesgo de isquemia, hemorragia o hipoxia que son los mecanismos que intervienen en la patogénesis de la DV<sup>48-50</sup>.

**Prevención de los eventos vasculares:** Sin duda los fármacos antiagregantes plaquetarios son de elección en la prevención del accidente cerebrovascular isquémico. En este grupos se incluye el ácido acetilsalicílico, ticlopidina y el dipiridamol. De todos ellos el más estudiado es el ácido acetilsalicílico reduciendo en un 25% infartos cerebrales y cardíacos, constituyéndose como pilar de oro para la prevención de la DV en pacientes con comorbilidades y factores de riesgo que predispongan a enfermedad cerebro vascular-isquémico e hipoxia cerebral<sup>48-50</sup>.

**Tratamiento del deterioro cognitivo o conductual:** La terapéutica incluye los moduladores glutamatérgicos, bloqueadores de los canales de calcio e inhibidores de la colinesterasa.

- **Moduladores glutamatérgicos:** La estimulación excesiva del tejido cerebral por glutamato, el principal neurotransmisor excitatorio, puede causar daño neuronal, lo que se conoce como excitotoxicidad. Normalmente el glutamato activa a dos clases de receptores: ionotrópicos y metabotrópicos, en los primeros se han descritos dos subtipos: ácido alfa aminohidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA) que son los más numerosos y están unidos a canales de sodio y potasio; y los N-metil-D-aspartato(NMDA) asociados a canales de alta conductancia permeables a sodio, potasio y calcio, siendo este receptor responsable de los fenómenos de memoria y génesis de los cuadros demenciales. Los metabotrópicos influyen en la plasticidad neuronal. La memantina es un fármaco modulador de la neurotransmisión glutamatérgica con una importante actividad dual dependiente de su concentración. En bajas concentraciones favorece al potencial excitatorio trascendental para el aprendizaje y la memoria, y en altas concentraciones es agonista parcial de los receptores NMDA, regulando la entrada de calcio a la neurona, desactivando todos los mecanismos de muerte neuronal mediado por la hipercalcemia intracelular. La seguridad y eficacia de la memantina se demuestra con un estudio multicentrico doble ciego contra placebo, en Gran Bretaña, en pacientes con DV moderada



a severa. Los resultados evidenciaron mejoría importante en la cognición, con pocos efectos adversos (mareos, confusión y constipación) y buena tolerabilidad<sup>51</sup>.

- Bloqueadores de los canales de calcio: El calcio cumple un rol importante en las funciones y flujo sanguíneo cerebral. La nimodipina es un fármaco que cruza la barrera hematoencefálica y reduce los canales lentos de calcio evitando la contracción vascular y la sobrecarga de calcio de la célula nerviosa con acción antiisquémica y neuroprotectora, por lo que evita la sobrecarga cálcica de la neurona expuesta a daño isquémico y resguarda la integridad tisular cerebral al mantener el flujo sanguíneo. Estudios doble ciego han demostrado que pacientes geriátricos con DV por enfermedad de pequeños vasos se benefician con el uso de nimodipina, logrando mejoría cognitiva y en actividades de la vida diaria<sup>52</sup>.
- Inhibidores de la colinesterasa: En la DV, el deterioro cognitivo posee una distribución irregular, con compromiso focal de unas funciones y preservación de otras, por ejemplo, en pacientes con DV puede presentarse disfunción ejecutiva con indemnidad de la memoria. Estos síntomas y signos hipotéticamente subyacen en el déficit colinérgico de regiones cerebrales lesionadas y por tanto inhibidores de la colinesterasa incrementarían la concentración de acetilcolina y beneficiarían a los pacientes con un cuadro demencial con alteraciones de la cognición y conducta. Los fármacos más utilizados de éste grupo son anticolinesterásicos reversibles como el donezepilo y la galantamina, y los pseudoreversibles como la fisostigmina y la rivastigmina<sup>53,54</sup>.

### CONCLUSIÓN

La DV como enfermedad que deteriora la calidad de vida de la población geriátrica, ha sido subdiagnosticada en la práctica clínica por la desidia teórica de los médicos sobre este tema. Por esto es fácil atribuir la variedad de síntomas y signos de tan importante enfermedad a la historia natural del envejecimiento. Es necesario conocer que cuando se instaura la clínica de la DV ya se ha establecido una lesión cerebral, por lo cual el quehacer médico ejerce mayor importancia en la prevención a través del control de los factores de riesgo y enfermedades que la predisponen. Por otra parte el abordaje

terapéutico paliativo de los síntomas cognoscitivos y conductuales es el mejor aporte de la medicina no solo al paciente sino también a la sociedad que le rodea.

### FINANCIACIÓN

Los autores.

### CONFLICTOS DE INTERESES

No.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Téllez J. Demencia vascular: etiopatogenia, criterios clínicos y estrategias terapéuticas. *Avances En Psiquiatría Biológica*. 2008;9:143-65.
2. Rastas S, Pirttilä T, Mattilac K, Verkkoniemi A, Juva K, Niinistö L, et al. Vascular risk factors and dementia in the general population aged >85 years: prospective population-based study. *Neurobiol Aging*. 2010;31(1):1-7.
3. Sasaki Y, Mari Kasai, Satoshi Yamaguchi, Kyoko Akanuma, Mitsue Meguro, Hiroshi Ishii, et al. P2-120: Vascular risk factors are associated with vascular dementia or concomitant cerebrovascular diseases but not with Alzheimer's disease: The Osaki-Tajiri Project. *Alzheimer's and Dementia*. 2008;4:T406.
4. Román GC. The epidemiology of vascular dementia. *Handb Clin Neurol*. 2008;89:639-58.
5. Dong MJ, Peng B, Lin XT, Zhao J, Zhou YR, Wang RH. The prevalence of dementia in the People's Republic of China: a systematic analysis of 1980-2004 studies. *Age Ageing*. 2007;36(6):619-24.
6. Román GC. Facts, myths, and controversies in vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2004;226(1-2):49-52.
7. Decarli C. Vascular factors in dementia: an overview. *J Neurol Sci*. 2004;226(1-2):19-23.
8. Kloppenborg RP, van den Berg E, Kappelle LJ, Biessels GJ. Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *Eur J Pharmacol*. 2008;585(1):97-108.
9. Azad NA, Al Bugami M, Loy-English I. Gender differences in dementia risk factors. *Gend Med*. 2007;4(2):120-9.
10. Patterson C, Feightner J, Garcia J, MacKnight C. General risk factors for dementia: a systematic evidence review. *Alzheimers Dement*. 2007;3:341-7.
11. Stella F, Banzato CE, Gasparetto EV, Scudeler JL, Pacheco JL, Kajita RT. Risk factors for vascular dementia in elderly psychiatric outpatients with preserved cognitive functions. *J Neurol Sci*. 2007;257(1-2):247-9.
12. Takahashi PY, Caldwell C, Targonski C. Effect of alcohol and tobacco use on vascular dementia: a matched case control study. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:685-91.
13. American Psychiatric Association. *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Breviario. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association. 2000. p.81-2.
14. Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ. Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke*. 1996; 27:30-6.
15. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*. 2006;37(9):2220-41.
16. Jellinger KA. Morphologic diagnosis of "vascular dementia" - a critical update. *J Neurol Sci*. 2008;270(1-2):1-12.
17. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, et al. Incidence and etiology of dementia in a large elderly Italian population. *Neurology*. 2005;64:1525-30.
18. Jellinger KA. The pathology of ischemic-vascular dementia: an update. *J Neurol Sci*. 2002;203-204:153-7.
19. Smith EE, Schneider JA, Wardlaw JM, Greenberg SM.

- Cerebral microinfarcts: the invisible lesions. *Lancet Neurol.* 2012;11(3):272-82.
20. Brundel M, de Bresser J, van Dillen JJ, Kappelle LJ, Biessels GJ. Cerebral microinfarcts: A systematic review of neuropathological studies. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32(3):425-36.
  21. Román G, Benavente O. The neuropathology of vascular dementia. *Seminars in Cerebrovascular Diseases and Stroke.* 2008;4:87-96.
  22. Iemolo F, Duro G, Rizzo C, Castiglia L, Hachinski V, Caruso C. Pathophysiology of vascular dementia. *Immun Ageing.* 2009;6:13.
  23. Batti L, O'Connor JJ. Tumor necrosis factor-alpha impairs the recovery of synaptic transmission from hypoxia in rat hippocampal slices. *J Neuroimmunol.* 2010;218(1-2):21-7.
  24. Campbell IL, Hofer MJ, Pagenstecher A. Transgenic models for cytokine-induced neurological disease. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1802(10):903-17.
  25. Cañuelo A, Siles E, Martínez-Romero R, Peinado MA, Martínez-Lara E. The nitric oxide system response to hypoxia/reoxygenation in the aged cerebral cortex. *Exp Gerontol.* 2007;42(12):1137-45.
  26. Dickstein DL, Kabaso D, Rocher AB, Luebke JL, Wearne SL, and Hof PR. Changes in the structural complexity of the aged brain. *Aging Cell.* 2007;6:275-84.
  27. Ritz MF, Fluri F, Engelter ST, Schaeren-Wiemers N, Lyrer PA. Cortical and putamen age-related changes in the microvessel density and astrocyte deficiency in spontaneously hypertensive and stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Curr Neurovasc Res.* 2009;6(4):279-87.
  28. Szirmai V, Vastagh I, Szombathelyi E, Kamondi A. Strategic infarcts of the thalamus in vascular dementia. *J Neurol Sci.* 2002;203-204:91-7.
  29. Del Ser T, Bermejo F, Portera A, Arredondo JM, Bouras C, Constantinidis J. Vascular dementia: a clinicopathological study. *J Neurol Sci.* 1990;96:1-17.
  30. Nagata K, Saito H, Ueno T, Sato M, Nakase T, Maeda T, et al. Clinical diagnosis of vascular dementia. *J Neurol Sci.* 2007;256:44-8.
  31. Borroni B, Ghezzi S, Agosti C, Archetti S, Fenoglio C, Galimberti D, et al. Preliminary evidence that VEGF genetic variability confers susceptibility to frontotemporal lobar degeneration. *Rejuvenation Res.* 2008; 11:773-80.
  32. Hota SK, Barhwal K, Singh SB, Ilavazhagan G. Chronic hypobaric hypoxia induced apoptosis in CA1 region of hippocampus: a possible role of NMDAR mediated p75NTR upregulation. *Exp Neurol.* 2008;212:5-13.
  33. Kennedy KM, Rodrigue KM, Land SJ, Raz N. BDNF Val66Met polymorphism influences age differences in microstructure of the Corpus Callosum. *Front Hum Neurosci.* 2009;3:19.
  34. Munro C, Saxton J, Butters M. Alcohol dementia: "cortical" or "subcortical" dementia? *Arch Clin Neuropsychol.* 2001;16:523-33.
  35. Shim YS, Yang DS, Kim BS, Shon YM, Chung YA. Comparison of regional cerebral blood flow in two subsets of subcortical ischemic vascular dementia: statistical parametric mapping analysis of SPECT. *J of the Neurol Sci.* 2006;250:85-91.
  36. Vernooij MW, Ikram MA, Wielopolski PA, Krestin GP, Breteler MM, van der Lugt A. Cerebral microbleeds: accelerated 3D T2\*-weighted GRE MR imaging versus conventional 2D T2\*-weighted GRE MR imaging for detection. *Radiology.* 2008;248(1):272-7.
  37. Tomimoto H. Subcortical vascular dementia. *Neurosci Res.* 2011;71:193-9.
  38. Wu Z, Mittal S, Kish K, Yu Y, Hu J, Haacke EM. Identification of calcification with MRI using susceptibility-weighted imaging: a case study. *J Magn Reson Imaging.* 2009;29(1):177-82.
  39. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA.* 2001;286:2120-2.
  40. Ayaz M, Boikov A, Haacke E, Kido DK, Kirsch W. Imaging cerebral microbleeds using susceptibility weighted imaging: one step toward detecting vascular dementia. *J Magn Reson Imaging.* 2010;31:142-8.
  41. Schuff N, Matsumoto S, Kmiecik J, Studholme C, Du A, Ezekiel F, et al. Cerebral blood flow in ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease, measured by arterial spin-labeling magnetic resonance imaging. *Alzheimers Dement.* 2009;5:454-62.
  42. Martínez MC, Arana E, Martí L, Martínez B, Celda B. Deterioro cognitivo: clasificación mediante espectroscopia de resonancia magnética de protón y contribución de la imagen convencional. *Radiología.* 2006;48(5):301-7.
  43. Korczyn AD, Halperin I. Depression and dementia. *J Neurol Sci.* 2009;283:139-42.
  44. Ballard C, Neill D, O'Brien J, McKeith IG, Ince P, Perry R. Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. *J Affect Disord.* 2000;59:97-106.
  45. Samaras N, Rossi G, Giannakopoulos P, Gold G. Vascular depression. An age-related mood disorder. *Eur Geriatr Med.* 2010;1:220-5.
  46. Wang LY, Li G, Shofer JB, Thompson ML, Bowen JD, McCormick W. Depression symptoms and risk of Alzheimer's disease, vascular dementia, and other types of dementia. *Alzheimers Dement.* 2010;6:S461-2.
  47. Hopkins MW, Libon DJ. Neuropsychological functioning of dementia patients with psychosis. *Arch Clin Neuropsychol.* 2005;20:771-83.
  48. Dettmore D, Kolanowski A, Boustani M. Aggression in Persons with Dementia: Use of Nursing Theory to Guide Clinical Practice. *Geriatr Nurs.* 2009; 30:8-17.
  49. Lüders S, Stöve S, Schrader J. Prevention of vascular dementia: Evidence and practice. *Internist (Berl).* 2012;53(2):223-31.
  50. Patterson C, Feightner J, Garciac A, MacKnight C. Primary prevention of dementia. *Alzheimers Dement.* 2007;3:348-54.
  51. Bocti C, Black S, Frank C. Management of dementia with a cerebrovascular component. *Alzheimers Dement.* 2007;3:398-403.
  52. Olivares D, Deshpande VK, Shi Y, Lahiri DK, Greig NH, Rogers JT, et al. N-Methyl D-Aspartate (NMDA) receptor antagonists and memantine treatment for Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2011 Aug 30. [Epub ahead of print].
  53. Brunoni AR, Benseñor IM, Alves TC. Therapeutic interventions for vascular depression: a systematic review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2011;33(4):400-9.
  54. Erkinjuntti T, Román G, Gauthier S. Treatment of vascular dementia-evidence from clinical trials with cholinesterase inhibitors. *J Neurol Sci.* 2004;226(12):63-6.