

INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

**FISIOPATOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA
NEUROVASCULAR:
DEL NEUROCENTRISMO AL
NEUROVASCULOMA**

DISCURSO DE LA
EXCMA. SRA. DOÑA MARÍA ÁNGELES MORO SÁNCHEZ

LEÍDO EN LA SESIÓN DEL DÍA 10 DE OCTUBRE DE 2024
PARA SU INGRESO COMO ACADÉMICA DE NÚMERO

Y CONTESTACIÓN DE LA
EXCMA. SRA. DÑA. MERCEDES SALAICES SÁNCHEZ



Madrid, 2024

© De los textos, sus autores
Edita: Real Academia Nacional de Farmacia
ISBN: 978-84-128441-2-2
Depósito Legal: M-21554-2024

*“Rien dans la vie n’est à craindre, tout doit être compris.
C’est maintenant le moment de comprendre davantage,
afin de craindre moins”*
MARIE SKŁODOWSKA-CURIE

“Utile è tutto ciò che ci aiuta a diventare migliori»
NUCCIO ORDINE,
“L’utilità dell’inutile”

ÍNDICE

1. Introducción	11
2. Enfermedad cerebrovascular aguda	11
2.1. Definición	11
2.2. Epidemiología	13
2.3. Factores de riesgo	15
2.4. Clasificación del ictus isquémico	16
2.5. Fisiopatología del ictus isquémico	17
2.6. Tratamiento	23
3. Enfermedad cerebrovascular crónica	29
3.1. Definiendo la demencia de base vascular: de la demencia arterioesclerótica al deterioro cognitivo vascular	29
3.2. Epidemiología	31
3.3. Definición y clasificación del deterioro cognitivo vascular	33
3.4. Fisiopatología	34
3.5. Factores de riesgo	35
3.6. Tratamiento	39
4. Búsqueda de nuevas dianas en la fisiopatología neurovascular	43
4.1. Evolución del estudio de la fisiopatología neurovascular	43
4.2. Neurovasculoma y su interacción con la biología de sistemas: nuevas dianas	45
5. Referencias	55
Contestación de la Excm. Sra. Dña. Mercedes Salaires Sánchez.....	79

Excelentísimo Señor Presidente de la Real Academia Nacional de Farmacia,
Excelentísimas Señoras y Señores Académicos,
Autoridades,
Señoras y señores,
Queridos amigos,

Es para mí un inmenso honor haber sido admitida en el seno de la Real Academia Nacional de Farmacia y tener el privilegio de dirigirme a ustedes en esta ceremonia de ingreso como Académica de Número. Deseo, en primer lugar, expresar mi más sincero agradecimiento a los excelentísimos Académicos por brindarme el honor de integrarme a esta distinguida corporación, así como por la valiosa oportunidad que se me confiere para colaborar en las trascendentales tareas que en ella se llevan a cabo. Permítanme dar las gracias a los Excelentísimos Sres. Dña. Mercedes Salaices Sánchez, D. Antonio Rodríguez Artalejo y D. Jorge Manzanares Robles, por haber avalado mi candidatura como Académica de Número. Quiero asimismo reconocer el apoyo que las Excelentísimas Sras. Dña. María Vallet Regí, Dña. Pilar Gómez Serranillos y Dña. María Molina Martín me brindaron en anteriores ocasiones. Las excelentes trayectorias profesionales de todos ellos, tanto científicas como académicas y docentes, son ejemplares y espero que mi desempeño como Académica esté a su altura.

Quisiera dedicar un especial reconocimiento a la Prof. Mercedes Salaices Sánchez, académica con una trayectoria profesional de innegable excelencia además de ser humano ejemplar, quien tengo la suerte de que hoy me acompañe. La Prof. Salaices es una persona que me ha iluminado, aconsejado y acompañado a lo largo de toda mi carrera profesional, desde mi etapa predoctoral, en la obtención de la plaza de Catedrática de Farmacología, como referente en la fisiología y la farmacología cardiovascular y, especialmente, de la circulación cerebral, en su apoyo para mi ingreso en esta Institución, y asesorándome y preparando con tanto afecto el discurso de contestación.

Vengo a ocupar en la Academia el puesto que dejó vacante mi antecesor en la medalla número 12, el Excelentísimo Sr. D. Salvador Rivas Martínez. Su legado en el ámbito de la botánica y la ecología se destaca por su incansable labor y contribuciones científicas, que han dejado una huella imborrable en nuestra comunidad académica y en el estudio de la vegetación y la flora ibérica y mundial. Licenciado en Farmacia y Biología y Doctor en Farmacia, desde sus distintos

puestos en el CSIC, la Universidad de Barcelona y la Universidad de Madrid, el Prof. Rivas Martínez publicó numerosos libros y trabajos de investigación en los campos de Fitosociología, Taxonomía Vegetal, Bioclimatología y Biogeografía de todos los continentes, consolidándose como una autoridad en su campo. Como miembro de la RANF, en la que ingresó como Académico de Número el 6 de marzo de 1975 con el discurso “Perspectivas sobre la taxonomía vegetal”, el Prof. Rivas Martínez dejó una huella indeleble en la comunidad académica, no solo aportando su vasto conocimiento y experiencia, sino también un espíritu de colaboración y curiosidad que enriqueció profundamente a nuestra institución.

Llegado este punto, permítanme dedicar unas palabras de agradecimiento a personas trascendentales en mi vida personal y académica, y que han permitido que yo hoy alcance este honor. Tengo importantes motivos para hacerlo ya que, mis pocos méritos, si los hay, son suyos. Discúlpenme si no menciono a todos.

En primer lugar, a mis padres, quienes modelaron quien soy, lo que hago y donde estoy. Les dedico este discurso con profunda gratitud. A mi padre, Avelino, quien nos inculcó el valor incalculable del conocimiento, la importancia de la cultura y el anhelo de aprender. Su sentido del humor y su fina ironía eran reflejo de su talento y su racionalidad, como vía meditada de afrontar la vida con sosiego y superar la adversidad. A mi madre, Petra María, un faro de fuerza, belleza, inteligencia e intuición. Para quienes la conocieron, fue un referente por sus sólidos principios, su bondad, su ternura y su generosidad. Somos afortunados porque viven en nosotros. A mi hermano Juan Pablo, y a su maravillosa mujer, Virginia, quienes han tenido la inmensa fortuna de encontrarse y de tener dos hijos maravillosos, María y Javi: gracias por ser un pilar fundamental en mi vida. A mis hijos, Ana y Nacho, la luz de mi vida. Brillantes y lúcidos, bondadosos y empáticos: en su constante afán de superación, me inspiran y me impulsan a ser mejor cada día. Y a mi compañero de vida, Nacho, sin cuyo apoyo nada de esto habría sido posible. Juntos hemos construido más de lo que jamás imaginamos, en el trabajo y en la vida. Gracias por tu fuerza, tu coraje, tu inconformismo, por transmitirme confianza y seguridad, por poner orden en mi vida, y por tu empeño en ayudarnos a todos. Agradezco también a toda mi familia, una piña de cuñados, sobrinos, tíos, y primos, y de manera muy especial, a mis tías, mis segundas madres. A mis amigas, por su apoyo incondicional, y a mi mejor amigo, Pedro Michelena, que siempre me acompaña.

Hoy es un día especial en el que quiero reconocer a todos mis maestros, supervisores y mentores, desde mis inicios hasta ahora, por sus enseñanzas y por brindarme la oportunidad de dedicarme a la mejor actividad profesional que se

pueda tener. Desde los Prof. Díez-Masa y Dabrio en la tesina en el CSIC, el Prof. García durante la tesis en la UAM, los Profesores Sir Salvador Moncada, Marek Radomski y Victor Darley-Usmar en mi formación postdoctoral en Wellcome Research Laboratories, hasta el Prof. Pedro Lorenzo, quien me acogió en su grupo de la Universidad Complutense, todos han dejado una huella imborrable en mi trayectoria. En la etapa como senior, junto al Prof. Ignacio Lizasoain, compañero de trabajo y vida, formamos, en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UCM, la Unidad de Investigación Neurovascular (UIN), donde se consolidaron nuestras líneas de investigación sobre la fisiopatología y la farmacología de las enfermedades cerebrovasculares, y donde tuvimos la suerte de tener como compañeros a excelentes profesionales, muchos de ellos grandes amigos, como el Prof. Juan Carlos Leza. La UIN se diversificó posteriormente con una sede más, el Grupo de Enfermedades Neurovasculares del Instituto de Investigación Sanitaria i+12 del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, donde nuestro trabajo, fundamentalmente preclínico, evolucionó para incorporar aspectos más traslacionales gracias al apoyo incondicional de su director, el Dr. Joaquín Arenas, y a la colaboración con los Dres. Patricia Calleja, Alberto Villarejo y David Pérez. Finalmente, desde finales de 2019, desarrollo mi actividad profesional en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), dirigiendo la tercera sede de la UIN, el grupo de Fisiopatología Neurovascular, y donde coordino, junto con el Prof. Valentín Fuster, el Programa “Factores de Riesgo Cardiovascular y Salud Cerebral”. El CNIC es un buque insignia de la investigación cardiovascular, al que he tenido la inmensa suerte de incorporarme gracias al apoyo de sus directores, el propio Prof. Fuster, y los Prof. Borja Ibáñez y Vicente Andrés, y que me brinda la oportunidad de seguir colaborando con investigadores de nivel excepcional y que me enriquecen cada día.

Una de mis mayores satisfacciones es haber contribuido a la formación de personas que ya están realizando sus actividades profesionales en distintos campos, desde el mundo académico y agencias estatales a la industria. Hoy quiero reconocer su trabajo y, en particular, el del grupo de personas maravillosas que forman mi equipo actual de investigación, al que agradezco todo lo que me aportan y enseñan, y que confían en mí. Ellos han hecho posible este mérito, y con ellos lo quiero compartir, en especial, con las Dras. Maribel Cuartero, Alicia García y Carolina Peña.

También quiero manifestar mi profundo agradecimiento a las instituciones que me han apoyado, tanto a las que me han albergado para llevar a cabo mi trabajo, la UCM y el CNIC, como a las diversas agencias y fundaciones que han financiado nuestra labor, los Ministerios correspondientes, la Agencia Estatal de

Investigación, la Comunidad de Madrid, la Fundación La Caixa, la Fundación Leducq, y a las distintas compañías farmacéuticas y biotecnológicas con las que hemos colaborado.

Y gracias a todos los presentes por acompañarme en este acto.

Mirando hacia atrás, me siento muy afortunada por haber podido desarrollar mi carrera profesional de ya casi 30 años en el ámbito de la Farmacia y en el área de la Farmacología, desde la docencia y la investigación hasta la gestión, en diferentes universidades y centros públicos de investigación, así como en empresas. Pongo toda esta experiencia, si de algo valiere, a su disposición.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad cerebrovascular se ha entendido tradicionalmente desde una perspectiva neurocéntrica, en la que el daño neuronal se consideraba el elemento central en su fisiopatología. Este enfoque derivaba de la preeminencia de las neuronas como las unidades funcionales fundamentales del sistema nervioso y, por ende, su estudio se centraba en los mecanismos de muerte neuronal, en la búsqueda de la neuroprotección y, en el caso del ictus, en la recanalización temprana de los vasos sanguíneos para proporcionar el riego sanguíneo a las neuronas comprometidas y minimizar el daño cerebral.

Sin embargo, con el avance de la investigación y la adopción de enfoques más integrativos, la evolución del estudio de las enfermedades cerebrovasculares ha transitado hacia una comprensión más integrada y holística que promete avances significativos en la prevención, diagnóstico y tratamiento de patologías tan devastadoras como el ictus y la demencia vascular, al reconocer y abordar la complejidad inherente del cerebro humano. La revisión de esta temática ocupará mi discurso.

2. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR AGUDA

2.1. Definición

Definimos como *enfermedad vascular cerebral* cualquier alteración de la función cerebral resultante de un trastorno circulatorio, ya sea en los vasos cerebrales o debido a alteraciones hemáticas. Dentro de las *enfermedades vasculares cerebrales agudas* se incluyen alteraciones transitorias, como el *ataque isquémico transitorio*, y permanentes, como el *ictus*. El *ictus* es una de las enfermedades de mayor impacto mundial. Como su nombre indica (golpe, ataque súbito y violento), implica un riesgo para la vida de millones de personas y es capaz de cambiarla en pocos minutos, para siempre. El ictus se produce cuando se interrumpe el suministro de sangre al cerebro, ya sea por la rotura de un vaso en el caso del *ictus hemorrágico*, que constituye un 14% del total de los casos, o por su obstrucción debido a un coágulo o trombo cuando se trata de un *ictus isquémico*, el más frecuente, con un 86% (Figura 1). Un *ictus isquémico* se define como un episodio de disfunción neurológica originado por un infarto focal cerebral, espinal o retiniano. Por su parte, un *infarto* del sistema nervioso central (SNC) se refiere a un daño celular ocasionado por isquemia, basado en

hallazgos patológicos o de neuroimagen, o por síntomas neurológicos focales persistentes (>24h de duración o hasta el fallecimiento) compatibles con dicho diagnóstico y del que se han excluido otras posibles etiologías (Sacco et al., 2013). Así, un infarto del SNC no necesariamente se acompaña de síntomas o signos, como es el caso de los “infartos silentes” observados por neuroimagen, mientras que un ictus isquémico siempre es sintomático. A su vez, los *ataques isquémicos transitorios* son episodios transitorios de afectación neurológica causada por isquemia focal en el cerebro, la médula espinal o la retina, sin evidencia de infarto agudo (Easton et al., 2009). Se producen por una interrupción transitoria del flujo sanguíneo que se resuelve antes de producir una lesión permanente. Su patogenia y estudio etiológico son iguales a los del ictus isquémico. Es de especial importancia la adecuada valoración de estos pacientes ya que presentan un riesgo aumentado de tener un ictus isquémico posterior (Amarenco et al., 2016).

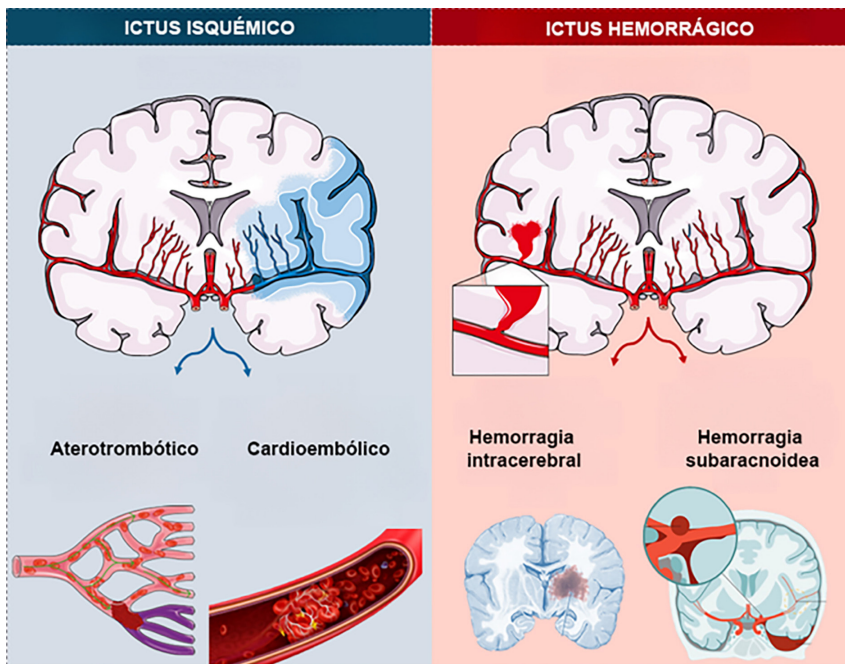


Figura 1. Representación esquemática de un ictus isquémico y un ictus hemorrágico. En el ictus isquémico, dividido en subtipos aterotrombótico y cardioembólico, un trombo bloquea el flujo sanguíneo a un área cerebral, provocando una lesión isquémica. Por el contrario, un ictus hemorrágico se produce por una colección de sangre en el parénquima cerebral o en el espacio subaracnoideo. Modificado de Neves et al. *Transl Stroke Res.* 2024;15:339-351.

Etimológicamente, la palabra procede de la voz latina *ictūs, ūs* que significa golpe y se aplica para designar un ataque súbito y violento, especialmente aplicado al ataque cerebrovascular. En los tratados de medicina, el término se ha utilizado para referirse en general a los ataques repentinos, tales como el *ictus solis* (golpe por insolación), *ictus cordis* (sístole cardíaco, que produce una elevación difusa de la región precordial), *ictus epilepticus* (ataque de epilepsia), *ictus paralyticus* (ataque cerebral que causa parálisis) o *ictus sanguinis* (que sería el ataque cerebrovascular). El destino ha dispuesto que quien se dirige a ustedes escuchara por primera vez la palabra *ictus* a finales de los años 80 precisamente de los labios de la Profesora Mercedes Salaces, cuando fue ella quien resolvió nuestra duda sobre la correcta traducción al español del término inglés *stroke*.

La disminución transitoria o permanente del riego sanguíneo producida por el ictus es lo que conocemos como *isquemia cerebral*, donde isquemia procede del latín *ischaemia*, y éste del griego ἰσχαίμος *ischaimos* ‘que detiene la sangre’, de ἰσχεῖν *ischein* ‘detener’ y αἷμα *haîma* ‘sangre’. Al interrumpir el aporte de oxígeno y nutrientes, el ictus daña el cerebro, con efectos que dependerán de la región afectada y de la gravedad del daño. El síntoma más frecuente es debilidad o entumecimiento repentino de cara, brazo o pierna, habitualmente de forma hemilateral. Otros síntomas son confusión, dificultad para hablar o para entender el habla, problemas de visión en uno o ambos ojos, dificultad para caminar, mareos, pérdida de equilibrio o coordinación, o un fuerte dolor de cabeza sin causa aparente. La pérdida de capacidades cognitivas también es frecuente tras un ictus. En los casos más graves, el ictus puede ocasionar la muerte súbita, presentando tasas de mortalidad que alcanzan el 12-13% en los ictus isquémicos y el 37-38% en los ictus hemorrágicos en los primeros 30 días posteriores al evento.

2.2. Epidemiología

Se estima que una de cada cuatro personas en el mundo sufrirá un ictus a lo largo de su vida (Estrategia en Ictus del SNS, 2024). A nivel global, en 2019 se registraron más de 12 millones de casos incidentes, 101 millones de prevalentes, 143 millones de Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) y 6,5 millones de muertes por esta causa (Figura 2). De los casos incidentes, un tercio fallece y otro tercio queda con discapacidades permanentes (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021; Fan et al., 2023). El 47% de los ictus afectan a hombres (Feigin et al., 2022; eClinicalMedicine 2023; Martin et al., 2024).

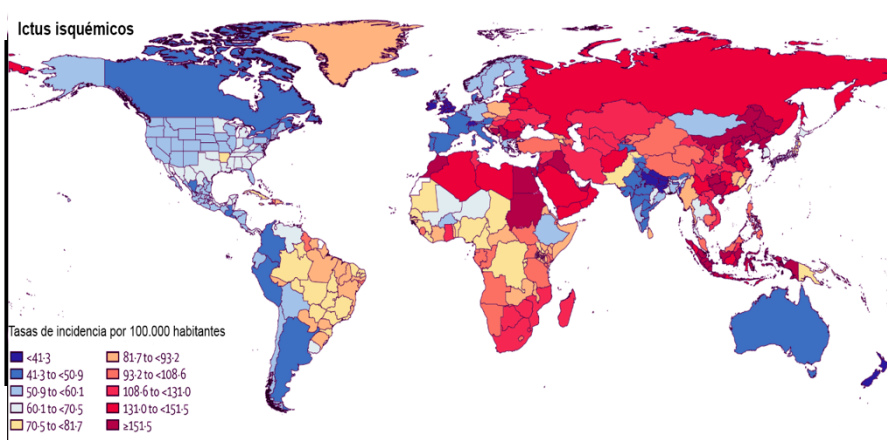


Figura 2. Tasas de incidencia de ictus isquémico por país, estandarizadas por edad, 2019. Adaptada de *Lancet Neurol.* 2021;20:795–820.

Si bien las tasas de incidencia y mortalidad ajustadas por edad han disminuido en los países con mayores recursos económicos gracias a una mejor prevención primaria, este descenso no se ha replicado en aquellos con ingresos intermedios o bajos. A nivel global, entre 1990 y 2019, los casos incidentes aumentaron un 70%, los prevalentes un 85%, las muertes un 43% y los AVAD un 32% (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021; Fan et al., 2023). Se anticipa que estas cifras continuarán en ascenso sin estrategias de prevención efectivas, especialmente en países con menores ingresos. Además, la prevalencia de los infartos cerebrales silentes, que se sitúa entre el 6% y el 28%, podría significar una subestimación de la verdadera carga del ictus. El aumento en la esperanza de vida y el incremento de factores de riesgo vascular entre los jóvenes (Bhatt et al., 2018) también contribuyen al crecimiento de su prevalencia (Egger et al., 2019). En *Europa*, en 2017, 1,12 millones de personas (191,9 por cada 100.000 habitantes) sufrieron un ictus. Entre el 20% y el 35% de estos pacientes fallecieron, y un tercio de los supervivientes quedó con dependencia funcional, siendo el ictus la principal causa de discapacidad en el continente (Wafa et al., 2020). Para 2025, se estima que los casos anuales superarán el millón y medio. En *España*, 120.000 personas sufren un ictus cada año (Estrategia en Ictus del SNS, 2024), y en 2023, 23.173 personas fallecieron por enfermedades cerebrovasculares, siendo el ictus la segunda causa de muerte en el país (Instituto Nacional de Estadística, 2023).

Más allá de su incidencia y mortalidad, el ictus es la segunda causa de demencia, solo superada por la enfermedad de Alzheimer (EA), y la principal causa de discapacidad adquirida (Fan et al., 2023). Entre los supervivientes, dos tercios presentan secuelas, un 30% necesita asistencia en actividades cotidianas, un 20% precisa ayuda para moverse y un 16% requiere atención en residencias o centros de cuidados continuos. La edad es un factor determinante para la aparición de secuelas graves (Kelly-Hayes et al., 2003). Además, los pacientes en edad laboral tienen mayor probabilidad de estar desempleados en comparación con la población general (Maaijwee et al., 2014).

Las enfermedades cerebrovasculares generan un *impacto socioeconómico significativo*. En España, el coste medio sanitario por paciente es de aproximadamente 11.000€ durante el primer año (Ribera et al., 2022), y en Europa, los costes anuales globales ascienden a 60.000 millones de euros, con una proyección de 86.000 millones de euros para 2040 debido a los gastos en atención sanitaria, cuidados y pérdida de productividad (Stroke Service Tracker, SAP-E 2018-2030).

2.3. Factores de riesgo

El ictus isquémico está determinado por factores de riesgo que se dividen en modificables y no modificables.

2.3.1. Factores de riesgo no modificables

La *edad* es el principal factor no modificable, con un riesgo que aumenta significativamente a partir de los 55 años, duplicándose o triplicándose cada década (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021; Feigin et al., 2022). Además, el riesgo varía según los *grupos étnicos*, siendo más alto en personas de ascendencia afroamericana y latina en comparación con los caucásicos (Gardener et al., 2020; Howard et al., 2024). La *predisposición genética* también juega un papel importante, incrementando el riesgo en aquellos con antecedentes familiares (Boehme et al., 2017).

2.3.2. Factores de riesgo modificables

Identificar y manejar los factores de riesgo modificables es crucial para prevenir el ictus (Boehme et al., 2017; Eze-Nliam et al., 2023; Tsao et al., 2023). La *hipertensión arterial* es el factor de mayor relevancia, y su control busca mantener una presión arterial igual o inferior a 130/80 mm Hg (Arnett et al., 2019). La *diabetes* también eleva el riesgo de arteriosclerosis y otras condiciones predisponentes al ictus (Emerging Risk Factors Collaboration, 2011). Los *niveles elevados de colesterol LDL y triglicéridos* contribuyen a la formación de placas ateroscleróticas (Tsao et al., 2023), mientras que la *inactividad física y la obesidad* aumentan la

probabilidad de hipertensión, diabetes y dislipidemia (Tsao et al., 2023), factores todos ellos que incrementan el riesgo de ictus. Otras condiciones cardiovasculares como la fibrilación auricular, la insuficiencia cardíaca y *las valvulopatías* también elevan el riesgo (Goldstein et al., 2022).

El *tabaquismo* incrementa significativamente el riesgo de ictus y es responsable de aproximadamente el 15% de las muertes por esta enfermedad (Bhat et al., 2008; Goldstein et al., 2022). El *consumo excesivo de alcohol* aumenta el riesgo tanto de ictus isquémico como hemorrágico, y dificulta el control de la presión arterial, además de favorecer cardiopatías embolígenas (Goldstein et al., 2022). El *uso de drogas de abuso* como cocaína, heroína, anfetaminas y MDMA también incrementa el riesgo de ictus (Boehme et al., 2017). La *contaminación ambiental*, en concreto, la exposición a partículas finas en el aire, especialmente PM_{2,5}, está relacionada con una mayor incidencia de ictus y otras enfermedades cardiovasculares (Cao et al., 2024).

En 2019, los cinco factores de riesgo más relevantes fueron: presión arterial sistólica elevada (79,6 millones de AVAD, 55,5% del total), índice de masa corporal alto (34,9 millones de AVAD, 24,3%), niveles elevados de glucosa en ayunas (28,9 millones de AVAD, 20,2%), contaminación por partículas (28,7 millones de AVAD, 20,1%) y tabaquismo (25,3 millones de AVAD, 17,6%) (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021).

2.4. Clasificación del ictus isquémico

El marco causal del ictus es quizás uno de los más complejos en medicina, dado que más de 100 condiciones patológicas pueden influir en su etiopatogenia. Las distintas etiologías suelen interactuar entre sí y con los factores de riesgo, lo que exige una clasificación efectiva para agrupar a los pacientes en grupos homogéneos. El objetivo principal de la clasificación etiológica es definir subtipos homogéneos bien diferenciados en cuanto a características fenotípicas, fisiopatológicas, terapéuticas y pronósticas. Esto facilita la selección de pacientes en ensayos clínicos, la identificación de fenotipos en estudios genéticos y epidemiológicos, la evaluación de la respuesta al tratamiento, la codificación administrativa y la predicción del pronóstico.

Existen varias clasificaciones para agrupar las etiologías de los ictus isquémicos, siendo la más utilizada la clasificación TOAST, que distingue cinco tipos principales (Adams et al., 1993):

- *Infarto aterotrombótico* (aterosclerosis de arteria grande). El más común, causado por enfermedad aterosclerótica en arterias relevantes (extra e intracraneales), lo que provoca trombos que generan estenosis u oclusión.
- *Infarto cardioembólico*. Provocado por coágulos, generalmente a consecuencia de trastornos cardíacos como la fibrilación auricular o lesiones valvulares. También pueden originarse en el sistema venoso profundo, produciendo embolismos a través de la tríada de Virchow (lesión endotelial, estasis e hipercoagulabilidad). Su frecuencia aumenta con la edad.
- *Infarto lacunar* por oclusión de pequeño vaso.
- *Infarto cerebral de causa rara o inhabitual*.
- *Infarto cerebral de origen indeterminado*.

Otras clasificaciones importantes incluyen la de *Laussane* (Bogousslavsky et al., 1988) y la *escala ASCO* (A: aterotrombótico; S: *small vessel* -pequeño vaso-; C: cardioembólico; O: otras causas), que ofrece una valoración basada en la probabilidad de cada etiología. Aunque incrementa la complejidad, reduce el número de ictus clasificados como indeterminados por la coexistencia de múltiples causas (Amarengo et al., 2009) (Figura 3).

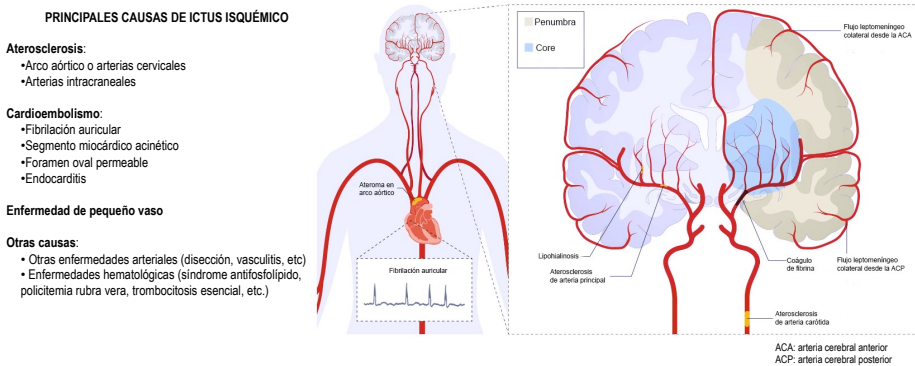


Figura 3. Principales causas de ictus isquémico. Adaptado de Campbell et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:70.

2.5. Fisiopatología del ictus isquémico

El cerebro humano, como centro de control de las funciones corporales, tiene altos requerimientos energéticos que dependen del suministro continuo de oxígeno y glucosa a través de una intrincada red de vasos sanguíneos. A pesar de su pequeño tamaño (2% del peso corporal), recibe entre el 15-20% del gasto cardíaco para satisfacer sus demandas metabólicas y mantener la homeostasis neuronal (Cipolla, 2009; Iadecola, 2013).

2.5.1. Perfusión cerebral y circulación colateral. Conceptos de core y penumbra

Debido a su alta demanda energética y dependencia de la glucosa, el cerebro es especialmente vulnerable a la isquemia (Markus, 2004). Las arterias cerebrales permiten un flujo constante mediante un mecanismo de autorregulación, que mantiene la presión arterial cerebral entre 60 y 150 mm Hg. Desviaciones de este rango pueden inducir isquemia o edema cerebral (Campbell et al., 2019, 2020).

El cerebro es irrigado por dos sistemas arteriales principales, las arterias carótidas internas y las arterias vertebrales, que se conectan en la base del cerebro formando el polígono de Willis (Figura 4). De este sistema, crucial para la distribución eficaz del flujo sanguíneo, derivan las arterias cerebrales anterior, media y posterior (Iadecola, 2017). La arteria cerebral media, que irriga una extensa área cerebral que incluye los lóbulos frontal, temporal y parietal, es la más afectada en los ictus isquémicos, lo que puede causar hemiplejía, pérdida sensorial y alteraciones del lenguaje y la visión.

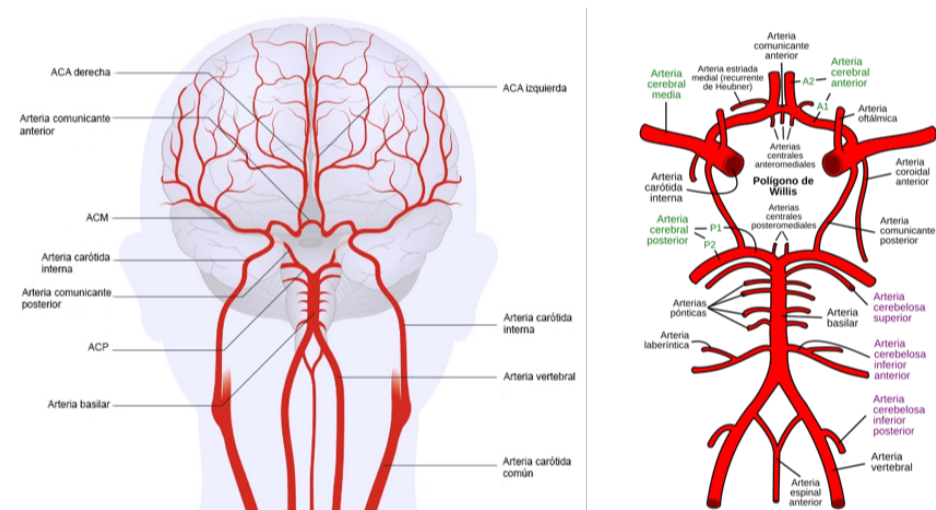


Figura 4. Vasculatura cerebral. Panel izquierdo: principales arterias cerebrales. Panel derecho: diagrama de la circulación arterial en la base del cerebro (vista inferior), con el polígono de Willis representado en la mitad superior. La disposición de las arterias en el polígono de Willis crea una redundancia para la circulación colateral en la circulación cerebral de utilidad en casos de oclusión o estenosis. ACA, arteria cerebral anterior; ACM, arteria cerebral media; ACP: arteria cerebral posterior. Adaptado de Campbell et al. Nat Rev Dis Primers. 2019;5:70 (izquierda), y Wikipedia (bajo dominio público; derecha).

La *circulación colateral* del cerebro juega un papel fundamental cuando se produce la oclusión de una arteria, proporcionando vías alternativas para suplir el

flujo sanguíneo en la región afectada (Maguida & Shuaib, 2023). Esta circulación puede provenir del polígono de Willis, de colaterales microvasculares intracraneales (como son las colaterales piales leptomeníngicas y las colaterales subcorticales), o de fuentes extracraneales. Funcionalmente, la circulación colateral se clasifica en primaria, secundaria y terciaria, dependiendo, respectivamente, de su capacidad para redirigir el flujo sanguíneo inmediatamente tras la oclusión, como es el caso del polígono de Willis, de activar conductos preexistentes como son las colaterales leptomeníngicas, o de formar nuevos vasos por procesos de angiogénesis y/o de arteriogénesis. La eficacia de la circulación colateral, especialmente la secundaria, varía entre individuos debido a factores como la edad, el ejercicio, factores genéticos, factores ambientales, o el uso de fármacos como las estatinas (Maguida & Shuaib, 2023).

En un ictus isquémico, el área afectada se divide en dos zonas: el núcleo isquémico o *core*, donde el daño es irreversible, y la *penumbra isquémica*, una zona con perfusión reducida donde el tejido puede recuperarse si se restablece rápidamente el flujo sanguíneo (Figura 5). Si no se restituye una perfusión adecuada, la penumbra progresará a *core* isquémico. La circulación colateral es esencial en este contexto al mantener el flujo sanguíneo en el tejido afectado, aumentando la ventana terapéutica, reduciendo el volumen final del infarto y mejorando el pronóstico (Rocha & Jovin, 2017; Maguida & Shuaib, 2023).

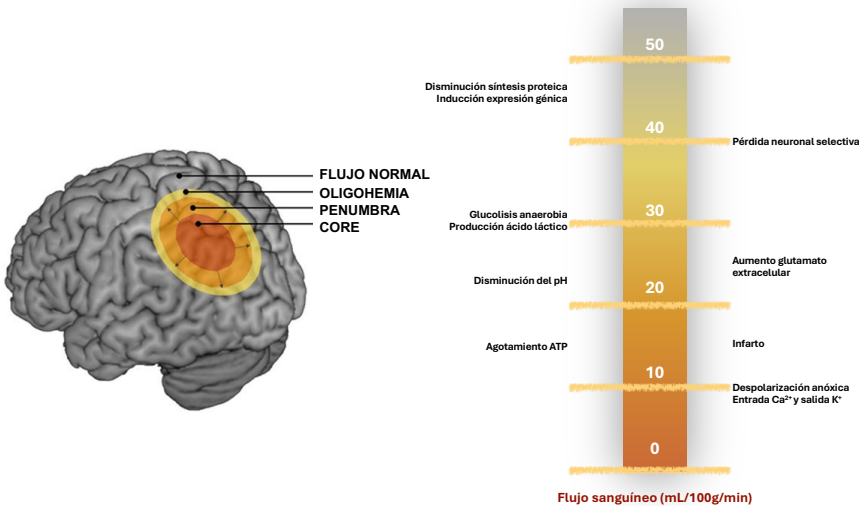


Figura 5. Imagen representativa del área de isquemia, incluyendo el núcleo o *core* isquémico que recibe un menor aporte sanguíneo y que experimentará necrosis, un área circundante de penumbra isquémica que evolucionará a infarto si el flujo no se restablece, y una zona de oligohemia.

2.5.2. La cascada isquémica

La oclusión aguda de un vaso sanguíneo extracraneal o intracraneal desencadena una compleja serie de eventos conocida como la *cascada isquémica* (Figuras 5 y 6), en la que participan mecanismos como la excitotoxicidad, el estrés oxidativo y nitrosativo, y la inflamación (Moskowitz et al., 2010; Endres et al., 2022).

- Excitotoxicidad

En las neuronas, la disminución de ATP provoca el fallo de las bombas de Na^+ y K^+ , lo que genera una rápida reducción del K^+ intracelular, la despolarización de la membrana plasmática, la apertura de canales de Ca^{2+} voltaje-dependientes, la disfunción de transportadores neuronales y la liberación de glutamato. Este activa receptores NMDA, AMPA y metabotrópicos, desencadenando una cascada isquémica Ca^{2+} -dependiente, que culmina en la muerte celular. Los astrocitos, afectados por la isquemia, contribuyen al aumento del glutamato, agravando el daño.

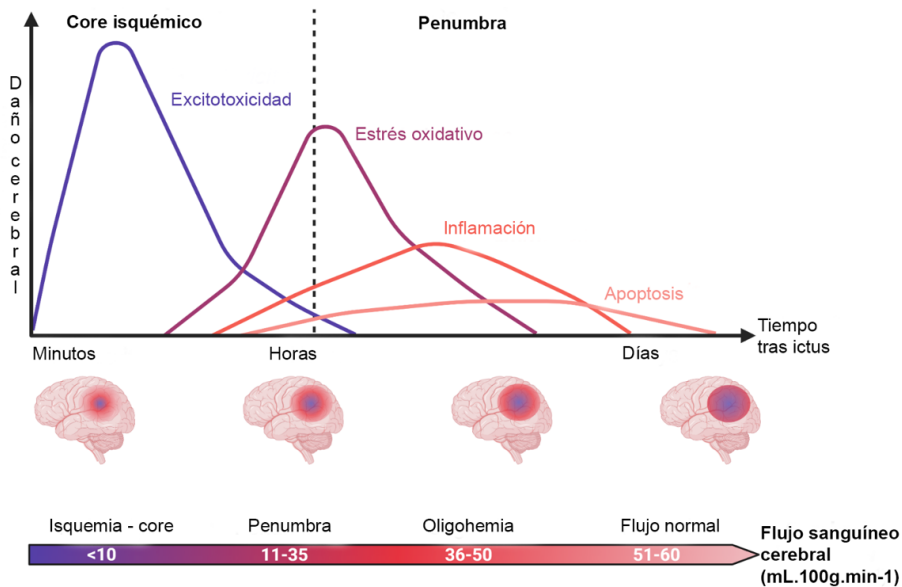


Figura 6. Representación esquemática de la cascada isquémica.

- Estrés oxidativo y nitrosativo

La elevación de la concentración intracelular de Ca^{2+} activa enzimas, como pro-teínquinasas, proteasas, endonucleasas, proteínfosfatasas y la sintasa del óxido nítrico o NOS, y la expresión de genes de respuesta inmediata. La formación de

especies reactivas de oxígeno (EROs) puede superar la capacidad antioxidante de las neuronas, ocasionando daños en proteínas, ácidos nucleicos y lípidos. Las EROs responsables del estrés oxidativo incluyen radicales libres como el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el radical hidroxilo ($\cdot OH$) y el óxido nítrico (NO^{\cdot}), y otras especies reactivas altamente tóxicas, como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el anión peroxinitrito ($ONOO^-$) (Moro et al., 2004). La microglía y los astrocitos, así como las células inflamatorias periféricas reclutadas en la zona de lesión, también contribuyen al estrés oxidativo, exacerbando la lesión isquémica.

- Inflamación

La inflamación y los mecanismos inmunológicos maladaptativos constituyen componentes patológicos clave en las cascadas de daño de la fase aguda del ictus, así como en las complicaciones y los procesos de regeneración que predominan en las fases subaguda y crónica. Revisaremos con más detalle sus mecanismos, que involucran tanto el sistema inmunológico innato como el adaptativo, y que pueden resultar tanto perjudiciales como protectores, según las moléculas y las células implicadas y la región cerebral afectada.

Tras el ictus, se desencadena una respuesta inflamatoria en el área isquémica por la liberación de sustancias conocidas como *patrones moleculares asociados a daño* (damage-associated molecular patterns; DAMPs), tales como proteínas de choque térmico (Hsp70), la proteína del grupo de alta movilidad B1 (HMGB1), fibronectina, y proteínas de la familia S100, (Iadecola & Anrather, 2011; Iadecola et al., 2020). Los DAMPs activan receptores de la inmunidad innata, como los *receptores tipo Toll* (TLRs), iniciando una respuesta inmune proinflamatoria con la expresión de genes, citoquinas y moléculas de adhesión. Un ejemplo notable es la activación del TLR4 en el ictus, que inicia el daño cerebral y la inflamación mediante la producción de citoquinas y enzimas proinflamatorias (Caso et al., 2007) (Figura 7). Esta fase favorece la adhesión de leucocitos y la disrupción de la barrera hematoencefálica (BHE), exacerbando el daño tisular y favoreciendo el desarrollo de edema vasogénico y la transformación hemorrágica del ictus (Iadecola & Anrather, 2011, Iadecola et al., 2020, Endres et al., 2022).

El proceso no se circunscribe al área infartada, ya que los DAMPs son capaces de reclutar células inmunitarias periféricas hacia el cerebro, donde contribuyen tanto a la inflamación post-ictus como a su eventual resolución (Durán-Laforet et al., 2021a). Las células que se activan en las etapas más tempranas son los *neutrófilos*, quienes juegan un papel crucial en la inflamación y el daño vascular, participando en la lesión parénquimal y en la formación de trombos mediante

la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (*neutrophil extracellular traps*; NETs); este proceso dificulta la revascularización, amplificando el daño (Sreerankumar et al., 2014, García-Culebras et al., 2018, 2024; Durán-Laforet et al., 2021b). Los neutrófilos también son esenciales en la resolución de la inflamación y la reparación tisular, siendo su alta heterogeneidad indicativa de que diferentes fenotipos podrían influir en el pronóstico del ictus (Cuartero et al., 2013; García-Culebras et al., 2019; Adrover et al., 2020; Durán-Laforet et al., 2021b). Las *plaquetas*, que también actúan como elementos inmunitarios activos, tienen un rol destacado en la inflamación post-ictus. Sus *interacciones con leucocitos*, en particular con neutrófilos, son puntos de control críticos en las etapas iniciales de la inflamación a nivel intravascular (Sreerankumar et al., 2014). Dotadas de receptores como los TLRs, las plaquetas forman agregados con neutrófilos y monocitos, promoviendo la infiltración tisular y contribuyendo al fenómeno de “*no-reflujo*”, en el que la reperfusión es incompleta pese a la eliminación del coágulo. Además, los TLRs plaquetarios participan en la formación de NETs o *NETosis*, en el aumento de la permeabilidad de la BHE y en la amplificación de la señalización inflamatoria (Peña-Martínez et al., 2019; Denorme et al., 2022). La *composición del coágulo* es un tema actual de estudio por su relevancia en el fracaso de las terapias contra el ictus y en el pronóstico en la fase crónica. En concreto, la presencia de NETs en los trombos se ha asociado con la resistencia a las terapias de reperfusión, lo que sugiere que su degradación podría mejorar la eficacia de dichas terapias (Ducroux et al., 2018; Peña-Martínez et al., 2019).

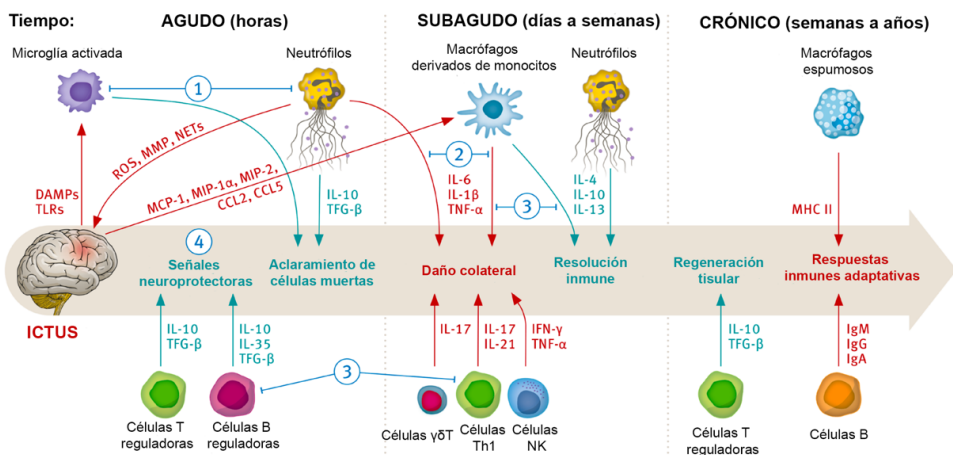


Figura 7. Cascadas de señalización de la inflamación aguda y crónica tras ictus isquémico. Adaptada de Endres, Moro et al. *Circ Res.* 2022;130:1167-1186.

La *hematopoyesis craneal* y los *vasos linfáticos meníngeos* también podrían desempeñar roles importantes en la inflamación post-ictus, lo que abre nuevas vías para posibilidades terapéuticas (McCullough & Moro, 2021).

2.5.3. Mecanismos de ejecución: necrosis, apoptosis, necroptosis, autofagia y ferroptosis

La muerte celular en la isquemia ocurre principalmente por *necrosis* y *apoptosis*, dependiendo de la magnitud del daño (Iadecola, 2010; Yang et al., 2022). Las mitocondrias desempeñan un papel esencial en ambos procesos, actuando como reservorios de proteínas pro- y antiapoptóticas, así como de citocromo C (Moskowitz et al., 2010). La liberación de proteínas mitocondriales inicia o suprime múltiples procesos dependientes e independientes de caspasas, que desmantelan mecanismos críticos de homeostasis y de reparación. Curiosamente, a pesar de la presencia de procaspasas ejecutoras, caspasas activadas y sus productos de escisión, la morfología típica de la apoptosis rara vez se observa en el cerebro isquémico de adultos humanos, aunque sí en cerebros isquémicos de neonatos (Ferriero, 2004). Si bien la necrosis no regulada es la forma predominante de muerte celular isquémica, también se ha descrito una forma regulada, conocida como *necroptosis*, que participa en el daño isquémico (Holler et al., 2000; Degterev et al., 2005).

El papel de la *autofagia* en la muerte celular isquémica es controvertido, ya que puede tener efectos tanto protectores como perjudiciales, dependiendo del contexto y la fase del evento isquémico (Puyal et al., 2009). Otros mecanismos propuestos de muerte celular en la isquemia cerebral incluyen la *ferroptosis*, el *parthanatos*, la *fagoptosis*, y la *piroptosis* (Tuo et al., 2022).

2.6. Tratamiento

Los cardiólogos emplean la frase “el tiempo es músculo” para destacar la importancia crítica del tiempo a la hora de preservar el miocardio en peligro durante la fase aguda del infarto de miocardio. De manera análoga, en el ictus isquémico, los neurólogos utilizan la expresión “el tiempo es cerebro” para subrayar la urgencia de salvar la penumbra, dado que el tejido del sistema nervioso humano se pierde aceleradamente al avanzar el ictus, con una estimación de 1,9 millones de neuronas perdidas por minuto en casos de oclusiones de gran vaso.

El manejo del ictus isquémico agudo ha experimentado un cambio de paradigma en los últimos años, gracias a las unidades especializadas de ictus, las

terapias de reperfusión y los avances de neuroimagen. Las estrategias de reperfusión incluyen la trombólisis intraarterial e intravenosa, como tratamientos farmacológicos, y la trombectomía mecánica por vía endovascular. Esta última, que consiste en la extracción mecánica del coágulo mediante angiografía por catéter, ha demostrado reducir la discapacidad en pacientes con oclusión de grandes vasos cuando se realiza en las primeras 6 horas desde el inicio de los síntomas. En pacientes seleccionados mediante estudios de perfusión cerebral, la ventana puede extenderse hasta las 24 horas. A pesar de estos avances, las opciones terapéuticas siguen siendo limitadas, lo que resalta la necesidad de desarrollar tratamientos farmacológicos *cerebroprotectores* que mejoren la eficacia de las terapias de reperfusión. Este discurso se centrará en las estrategias farmacológicas, tanto actuales como en investigación.

2.6.1. Trombólisis

El principal objetivo del tratamiento farmacológico del ictus isquémico agudo es la recanalización del vaso ocluido mediante trombólisis intravenosa (Figura 8) con el *activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA, tPA, alteplasa)*, trombolítico de segunda generación aprobado por todas las agencias reguladoras, incluida la EMA. El tPA intravenoso fue aprobado por la FDA en 1995 para el tratamiento del ictus isquémico agudo dentro de las 3 horas posteriores al inicio de los síntomas, basándose en los resultados del ensayo NINDS tPA (NINDS rtPA, 1995). La EMA lo aprobó en 2002, y en 2008 se amplió la ventana de tratamiento a 4,5 horas, tras el estudio ECASS III, si bien el mejor balance riesgo/beneficio es en los primeros 90 minutos (Hacke et al., 2008).

El principal efecto adverso del tPA es la transformación hemorrágica del infarto cerebral, que ocurre en el 2 a 6 % de los pacientes tratados, y que puede agravar la situación neurológica y, en algunos casos, llevar a la muerte. Por ello, la selección de los pacientes candidatos está sujeta a estrictos criterios. Con el apoyo de técnicas avanzadas de neuroimagen, la ventana de tratamiento puede extenderse hasta 9 horas, o incluso utilizarse en ictus de inicio al despertar (14-27% de los casos), si se demuestra la existencia de penumbra isquémica mediante *mismatch* favorable, como sugieren los ensayos WAKE-UP y MR WITNESS (Xiong et al., 2022; Bathla et al., 2023; Rajendram et al., 2023; Tsvigoulis et al., 2023; Widimsky et al., 2023).

Recientemente se ha introducido la *tenecteplasa*, un trombolítico de tercera generación derivado del tPA con mayor especificidad por fibrina, inicio de acción más rápido, semivida más prolongada, resistente a la inactivación por

el inhibidor endógeno PAI-1, y que se administra por vía intravenosa en un bolo único (frente a la infusión para alteplasa), lo que acorta los tiempos en caso de necesidad de trombectomía mecánica de rescate. Ensayos como AcT, EXTEND-IA TNK, ATTEST, NOR-TEST y ORIGINAL han demostrado que la tenecteplasa no es inferior a la alteplasa en términos de eficacia y seguridad, lo que llevó a la EMA a aprobar su uso para el ictus isquémico agudo en enero de 2024 (Tsvigoulis et al. 2023; European Medicines Agency, 2024; Meng et al., 2024).

Otros trombolíticos, como la estreptoquinasa (de primera generación), la *uroquinasa* (de segunda generación), la *desmoteplasa* o la *estafiloquinasa no inmunogénica* (de tercera generación), han sido evaluados en ensayos clínicos, pero no se aprobaron debido a sus mayores efectos adversos o falta de eficacia y seguridad. Las limitaciones de los trombolíticos incluyen una ventana terapéutica estrecha y tasas modestas de recanalización en oclusiones de gran vaso, lo que impulsa la búsqueda de métodos alternativos.

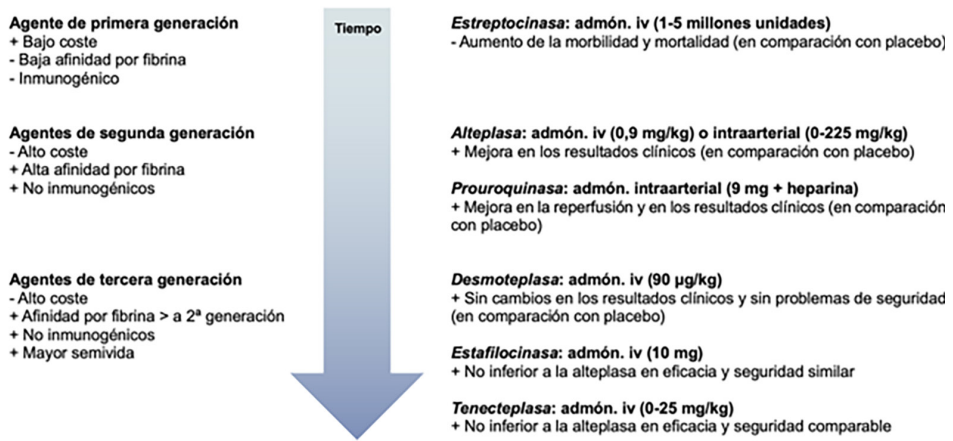


Figura 8. Agentes trombolíticos en el tratamiento del ictus isquémico agudo. Modificada de Tsvigoulis et al. Lancet Neurol. 2023;22:418-429.

2.6.2. Terapias complementarias a la trombólisis

A pesar de recibir terapias de reperusión, muchos pacientes con ictus isquémico agudo siguen presentando discapacidad funcional o dependencia. Esto puede deberse a una recanalización incompleta o tardía que no logra preservar el tejido afectado. En otros casos, la reperusión tisular es insuficiente debido a reca-

nalizaciones parciales o la presencia de microtrombos a nivel capilar. Además, alrededor del 20% de los pacientes con estenosis en arterias intracraneales o extracraneales experimentan re-oclusión. Asimismo, en pacientes con oclusión de grandes vasos no candidatos a trombectomía endovascular o que no tienen acceso al procedimiento, la trombólisis intravenosa no logra recanalización en un porcentaje significativo. Estas situaciones podrían beneficiarse de terapias complementarias.

- *Anticoagulantes y antiagregantes*

Se están evaluando estrategias para mejorar la velocidad, efectividad y durabilidad de la trombólisis intravenosa, incluyendo antiagregantes y anticoagulantes. Entre los antiagregantes, *eptifibatida* y *tirofibán*, moléculas sintéticas de bajo peso molecular que actúan de forma específica y competitiva sobre los receptores GPIIb/IIIa, han mostrado resultados prometedores. También destaca el *glenzocimab*, un fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal humanizado anti-GPVI. Entre los anticoagulantes, ha mostrado potencial *argatrobán*, un inhibidor sintético de bajo peso molecular derivado de la L-arginina, que se une de forma reversible al sitio activo de la trombina (Adams & Davies, 2022).

- *Nuevas estrategias farmacológicas frente al ictus isquémico en la era de la reperfusión: cerebroprotectores*

El objetivo del tratamiento cerebroprotector sería prevenir las complicaciones y limitar el daño cerebral tras un ictus isquémico, actuando sobre la zona de penumbra, donde las neuronas aún son viables.

Aunque numerosos fármacos con potencial cerebroprotector han mostrado resultados prometedores en estudios preclínicos, los ensayos clínicos en humanos han arrojado resultados contradictorios o limitados a subgrupos específicos. Para mejorar esta situación, se han propuesto mejoras en los estudios preclínicos, como el uso de protocolos terapéuticos y de estudios dosis-respuesta, la utilización de oclusiones combinadas con terapias de reperfusión, la inclusión de animales de ambos sexos, de edad avanzada y con comorbilidades, y la valoración mediante pruebas de comportamiento y de neuroimagen. A nivel clínico se requiere un mayor rigor en el diseño de los ensayos, como la selección adecuada de pacientes, la administración oportuna del tratamiento, el uso de pruebas de neuroimagen que determine la presencia de tejido salvable, la inclusión de pacientes con terapias de reperfusión, la aleatorización tras la reperfusión, y el empleo de tamaños muestrales suficientes. Debido a estas limitaciones, los *cerebroprotectores* no se recomiendan de forma rutinaria, aunque algunos fármacos con seguridad probada y eficacia en ciertos subgrupos podrían utilizarse bajo

estrictos criterios clínicos. Existen ensayos clínicos en curso con resultados esperanzadores que requieren confirmación en fases posteriores. A continuación, destacamos algunas de las estrategias más prometedoras en estudio.

Por su papel causal e inicial en el daño isquémico, la *excitotoxicidad* ha sido la diana principal de numerosos ensayos clínicos que han evaluado moléculas que interfieren con la señalización glutamatérgica, aunque hasta la fecha no ha demostrado una eficacia concluyente. Un ejemplo reciente es el ensayo ESCAPE-NA1 con *nerinetida* (NA-1), un eicosapéptido que interfiere en la unión de la densidad postsináptica 95 (PSD95) al receptor NMDA, bloqueando la excitotoxicidad. También destaca el ensayo en fase III del *nelonemdaz* (previamente conocido como Neu2000), un derivado de sulfasalazina con acción antagonista selectiva del receptor de NMDA NR2B y potente antioxidante célula-permeable (Fisher & Savitz, 2022, Rajendram et al., 2023; Bathla et al., 2024).

La *inflamación* constituye otra diana de gran interés y con una ventana terapéutica superior a la de la excitotoxicidad. Entre los fármacos evaluados, se encuentra *ApTOLL*, un aptámero antagonista del receptor TLR4 que, además de iniciar el daño y la inflamación en el ictus isquémico agudo, media los procesos de inmunotrombosis y de transformación hemorrágica en modelos animales (Caso et al., 2007; García-Culebras et al., 2017; Peña-Martínez et al., 2019). ApTOLL ha mostrado efectos neuroprotectores en estudios preclínicos (Fernández et al., 2018,) y ha sido seguro en humanos en un ensayo de fase I (Hernández-Jiménez et al., 2022). Un ensayo clínico aleatorizado reciente en fase Ib/IIa (APRIL) demostró que ApTOLL, en combinación con trombectomía mecánica, reduce la mortalidad y la lesión isquémica, y mejora el pronóstico funcional a largo plazo, lo que algunos expertos consideran un renacimiento de la neuroprotección (Hernández-Jiménez et al., 2023). Otra estrategia en estudio es la *minociclina*, una tetraciclina con efectos antiinflamatorios que se está evaluando en combinación con la trombólisis (rev. en Moro et al., 2024).

El *estrés oxidativo y nitrosativo* es otro importante ejecutor del daño cerebral en el ictus. Aunque varios antioxidantes han sido evaluados sin éxito en ensayos clínicos, siguen existiendo moléculas en estudio. El *ácido úrico*, un antioxidante endógeno, ha mostrado propiedades neuroprotectoras en modelos preclínicos. Ensayos clínicos sugieren que podría reducir el infarto y mejorar el pronóstico en subgrupos de pacientes, como mujeres e individuos hiperglucémicos, aunque estos resultados requieren confirmación (Chamorro et al., 2014, Rajendram et al., 2023). La *edaravona*, otro antioxidante, también ha mostrado efectos neuroprotectores en estudios preclínicos (Gonzales et al., 2022; rev. en Moro et al., 2024).

Aunque en ensayos iniciales no demostró eficacia, una revisión reciente sugiere ciertos beneficios, y su uso está aprobado en China. Un ensayo clínico de fase III que combina *edaravona con dexborneol* por vía sublingual mostró efectos positivos en el pronóstico funcional 3 meses tras el ictus (Fu et al., 2024).

Con *mecanismos de tipo pleiotrópico* sobre membranas celulares y transportadores de glutamato, la citicolina o CDP-colina ha demostrado efectos neuroprotectores en modelos preclínicos (Hurtado et al., 2011). Si bien un metaanálisis de 2002 sugirió que la citicolina mejoraba la recuperación global a los 3 meses, el ensayo ICTUS no confirmó estos resultados de manera global, aunque sí mostró beneficios en los pacientes con ictus más graves (Davalos et al., 2012, Gonzales et al., 2022; rev. en Moro et al., 2024).

En conclusión, aunque muchos ensayos clínicos de fármacos cerebroprotectores han fracasado, los resultados positivos en algunos estudios ofrecen optimismo y proporcionan información valiosa para el diseño de futuras investigaciones en este campo.

3. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR CRÓNICA

Las alteraciones cerebrovasculares, en su manifestación crónica, constituyen una de las principales causas de demencia (Roman, 2003; Gorelick et al., 2011; Seshadri et al., 2022; Kalaria et al., 2024). De hecho, el ictus y la demencia suelen presentarse simultáneamente, y representan riesgo mutuo. No en vano, el ictus duplica la probabilidad de desarrollar demencia. Esto subraya la creciente evidencia de que las patologías vasculares y neurodegenerativas no sólo coexisten, sino que interactúan de forma aditiva y sinérgica, incluso en individuos asintomáticos.

El término *demencia vascular* alude a los trastornos cognitivos de base cerebrovascular; representa al menos el 20% de los casos de demencia, siendo la segunda causa de demencia después de la EA. Muchos autores prefieren el término *deterioro cognitivo vascular* para reflejar de forma más fidedigna el espectro de síndromes cognitivos resultantes de diversos trastornos cerebrovasculares, desde el ictus clínicamente manifiesto hasta lesiones cerebrovasculares subclínicas, y donde la demencia vascular sería el extremo de mayor gravedad. Estudios recientes también destacan el papel de la enfermedad cerebrovascular no sólo como una causa directa de deterioro cognitivo, sino también como un adyuvante para la expresión de demencias de otra naturaleza, como la EA y otras enfermedades neurodegenerativas (Fotuhi et al., 2009; Iadecola, 2013; Iadecola et al., 2019).

Asimismo, múltiples estudios neuropatológicos desafían la noción de que los subtipos de demencia sean entidades discretas, apuntando a que las formas mixtas de la enfermedad son mucho más comunes que las denominadas “puras”, en particular en el caso de la EA y la demencia vascular. En efecto, las principales demencias presentan un componente vascular, que oscila entre el 61% en la demencia frontotemporal hasta el 80% en la EA. La presencia del componente vascular duplica la probabilidad de que la patología neurodegenerativa se manifieste clínicamente como demencia a lo largo de la vida. En este sentido, un aspecto crucial es que el componente vascular es el único prevenible y, por tanto, el más fácilmente tratable.

3.1. Definiendo la demencia de base vascular: de la demencia arterioesclerótica al deterioro cognitivo vascular

A principios del siglo VII, San Isidoro, arzobispo de Sevilla, utilizó el término *dementia* (del latín *demens*, que significa fuera de sí) para describir una progresiva disminución de la agudeza mental o senilidad. En 1672, Thomas Willis des-

cribió el desarrollo repentino de una “debilidad mental y olvido”, acompañado de una “media parálisis” o hemiplejía, en su obra “*De Anima Brutorum*” (Seshadri et al., 2022). La EA se describió por Alois Alzheimer en 1904, pero entonces se consideraba una forma rara de demencia presenil. En su “*Lehrbuch der Psychiatrie*” de 1910, Emil Kraepelin, a quien se le llamó el Linneo de la psiquiatría, concluía que la mayoría de las demencias seniles eran una especie de locura arteriosclerótica, lo que más tarde se atribuyó al “progresivo endurecimiento de las arterias que lleva a una lenta pérdida neuronal isquémica” o *demencia arteriosclerótica* (Román et al., 2003; Bowler, 2007; Iadecola, 2013; Seshadri et al., 2022). Este enfoque fue ampliamente aceptado hasta 1970, cuando Tomlinson y colaboradores establecieron que la patología subyacente en la mayoría de los casos de demencia era la presencia de placas y ovillos relacionados con la EA (Tomlinson et al., 1970) y cuando, en la década de los 80, el péptido A β se identificó como el componente principal de los depósitos amiloides (Glennner & Wong, 1984; Masters et al., 1985). Posteriormente, cuando se identificaron mutaciones en el gen de la proteína precursora amiloide (APP) en formas familiares de la EA (Bertram & Tanzi, 2008), el foco de atención se desplazó de la demencia vascular a la EA, lo que se definió como la «alzheimerización» de la demencia. Sin embargo, el creciente reconocimiento del impacto de las lesiones vasculares cerebrales ha reavivado el interés por la relación entre la salud cerebrovascular y la función cognitiva (Esiri et al., 1999; Iadecola, 2013), corroborado por estudios clínico-patológicos que han revelado que la mayoría de los casos de demencia presentan una patología mixta, combinando características de la EA con lesiones isquémicas (Schneider et al., 2009). De ahí el renovado interés por comprender de qué manera las lesiones vasculares cerebrales afectan la cognición y cómo interactúan la patología vascular y la neurodegeneración, amplificando sus respectivas contribuciones patogénicas.

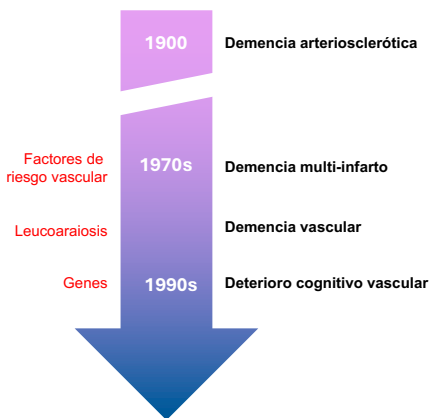


Figura 9. Evolución del concepto de deterioro cognitivo de base vascular. Adaptada de Iadecola. *Neuron*. 2013;80:844-66.

Específicamente, el concepto de *demencia de origen vascular* ha experimentado una notable evolución a lo largo del tiempo (Figura 9). Tras el concepto inicial de la *demencia arterioesclerótica*, Vladimir Hachinski y sus colegas sugirieron en 1974 que la demencia de base vascular era consecuencia de múltiples lesiones isquémicas discretas en pacientes con factores de riesgo vascular, como la hipertensión. Este tipo de demencia se denominó *demencia multiinfarto* (Hachinski et al., 1974). Posteriormente, gracias al avance de la neuroimagen, se constató que las *lesiones difusas de la sustancia blanca*, conocidas como *leucoaraiosis* (Hachinski et al., 1987), eran un correlato muy común del deterioro cognitivo. Asimismo, se demostró que infartos individuales de localización estratégica o las lesiones con atrofia cortical tras un ictus se asociaban frecuentemente con la demencia (Seshadri et al., 2022). Se descubrieron además *causas genéticas* de las lesiones de la sustancia blanca, siendo el ejemplo prototípico el CADASIL, o arteriopatía autosómica dominante cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (Chabriat et al., 2009). Con el tiempo, se introdujo el término *deterioro cognitivo vascular* (DCV) para reflejar con mayor precisión el espectro completo de alteraciones cognitivas resultantes de factores vasculares. Este concepto ha ganado gran aceptación y actualmente se define como “un síndrome caracterizado por evidencia de ictus clínico o de lesión cerebral vascular subclínica, junto con deterioro cognitivo que afecta al menos a un dominio cognitivo”, siendo la demencia vascular su forma más grave (Fotuhi et al., 2009; Iadecola, 2013; Iadecola et al., 2019).

Los *substratos neuropatológicos* de DCV comprenden desde la enfermedad de pequeño vaso (infartos lacunares aislados con lesiones isquémicas en la sustancia blanca subcortical) y la enfermedad aterosclerótica de gran vaso (con afectación predominantemente cortical), hasta el fallo global de la perfusión cerebral y la angiopatía amiloide cerebral. *Desde una perspectiva neuropsicológica*, el DCV se caracteriza por un enlentecimiento psicomotor y del procesado de información, con alteraciones en la atención, la función ejecutiva y, en menor medida, la memoria. Dado que el DCV y la EA suelen coexistir, el diagnóstico diferencial es complejo, aunque existen algunos rasgos distintivos: así, la disfunción ejecutiva es característica del DCV, mientras que la alteración de la memoria es más marcada en la EA (Iadecola, 2013, 2016; Kalaria, 2016).

3.2. Epidemiología

La identificación precisa de las etiologías vasculares subyacentes a la demencia revela una verdad de incalculable valor científico y clínico, y que es que la demencia, tradicionalmente percibida como un desenlace inevitable del deterioro

cognitivo, se vislumbra ahora como una condición prevenible. En este sentido, la Comisión 2024 de Lancet sobre demencia (Livingston et al., 2024), que recopila los avances recientes sobre factores de riesgo modificables y las posibilidades de intervención (Livingston et al., 2020), ha estimado en su último informe un aumento del 40 al 45% en la prevalencia de la demencia atribuible a factores de riesgo desde 2020 hasta la actualidad (Kivipelto et al., 2024).

Basándose en el diagnóstico clínico, el DCV es la segunda causa más frecuente de demencia tras la EA, representando un 15-20% de los casos diagnosticados clínicamente en EEUU y Europa (Gorelick et al., 2011), y hasta un 30% en Asia y algunos países en desarrollo (Chan et al., 2013). Su prevalencia aumenta exponencialmente con la edad, afectando globalmente a aproximadamente un 1,5% de individuos entre 70-84 años y a un 5,4% de aquellos mayores de 85 años (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021). La incidencia también es notablemente más elevada en pacientes que han sufrido un ictus, con cifras que oscilan entre el 10 y el 30% (Hachinski et al., 2019; Lo et al., 2019). Cabe señalar que el ictus duplica al menos el riesgo de desarrollar demencia, aunque este riesgo incrementado tiende a disminuir con el tiempo y no se observa en personas mayores de 85 años (Jellinger, 2008).

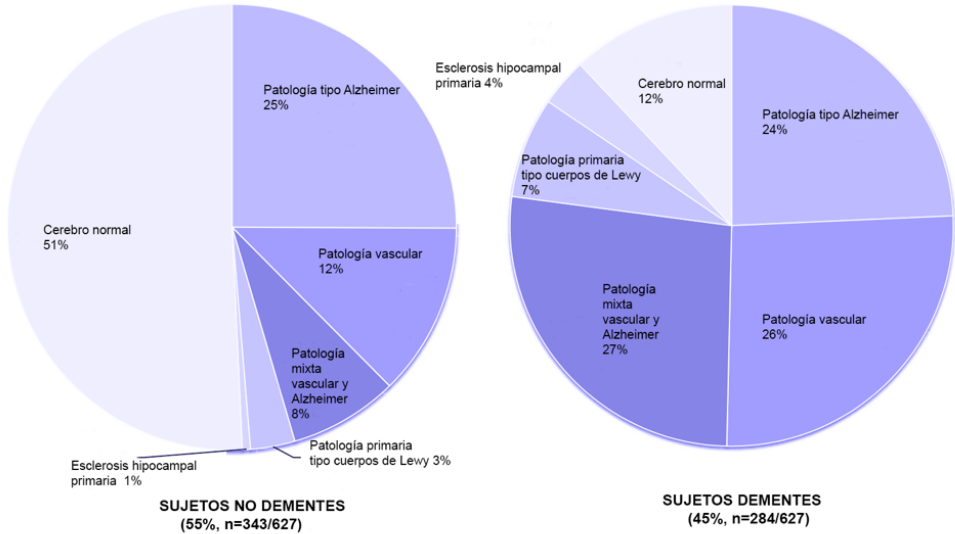


Figura 10. Distribución de las principales neuropatologías observadas en autopsias de sujetos sin demencia y con demencia, agregadas a partir de tres estudios poblacionales. Adaptada de Azarpazhooh et al. *Alzheimers Dement.* 2018;14:148-156.

Las cifras varían cuando el diagnóstico se basa en criterios neuropatológicos. En un estudio de cohortes poblacionales con datos clínicos y neuropatológicos de individuos con y sin demencia, la neuropatología vascular fue dos veces más probable en sujetos con demencia en comparación con los sujetos sin demencia. Además, la coexistencia de neuropatología mixta vascular-Alzheimer duplicaba el riesgo de demencia en comparación con las lesiones sólo neurodegenerativas, siendo tres veces más común en los sujetos con demencia que en aquellos sin enfermedad (Figura 10; Azarpazhooh et al., 2018). En otro estudio basado en autopsias, se hallaron infartos cerebrales en casi la mitad de los pacientes diagnosticados con EA, así como frecuente evidencia de aterosclerosis y de arterio-losclerosis (Boyle et al., 2019).

En síntesis, la probabilidad de desarrollar demencia mixta aumenta con la edad, y la combinación de múltiples patologías se ha correlacionado significativamente con el riesgo de presentar demencia clínica. Todo ello refuerza la hipótesis de que la mayoría de los casos de demencia podrían prevenirse o, al menos, retrasarse si las estrategias preventivas se enfocaran en el componente vascular (Azarpazhooh & Hachinski, 2019; Hachinski & Avan, 2022).

3.3. Definición y clasificación del deterioro cognitivo vascular (DCV)

El Estudio de Consenso sobre la Clasificación del Deterioro Cognitivo Vascular (*Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study*; VICCCS) emitió recientemente dos importantes declaraciones en torno a la conceptualización (VICCCS-1) y el diagnóstico (VICCCS-2) del DCV. En la primera (VICCCS-1), se conceptualiza el DCV en dos categorías, leve o mayor. Así, definen el *DCV mayor* (o *demencia vascular*; *DV*) como un conjunto de déficits clínicamente significativos que afectan al menos un dominio cognitivo, y cuya gravedad es suficiente para causar una disrupción grave de las actividades instrumentales de la vida diaria (Skrobot et al., 2017, 2018). Además, para su diagnóstico, debe existir evidencia de enfermedad cerebrovascular corroborada por neuroimagen.

También según el estudio VICCCS, la DV se clasifica en cuatro subtipos principales (Figura 11): 1) *demencia post-ictus*, definida como la demencia que se manifiesta dentro de los seis meses posteriores a un ictus; 2) *demencia vascular isquémica subcortical*; 3) *demencia cortical multi-infarto*; y 4) *demencia mixta*. Por convención, los pacientes con evidencia de patologías mixtas, como la coexistencia de enfermedad vascular y EA, reciben una etiqueta adicional

que especifica la causa predominante sospechada de demencia (por ejemplo, DV-EA o EA-DV). Como se mencionó anteriormente, el diagnóstico de DV o DCV según la guía VICCCS generalmente requiere imagen por resonancia magnética que muestre lesiones vasculares que cumplan con los criterios para alguno de los principales subtipos diagnósticos (Skrobot et al., 2018, Iadecola et al., 2019).

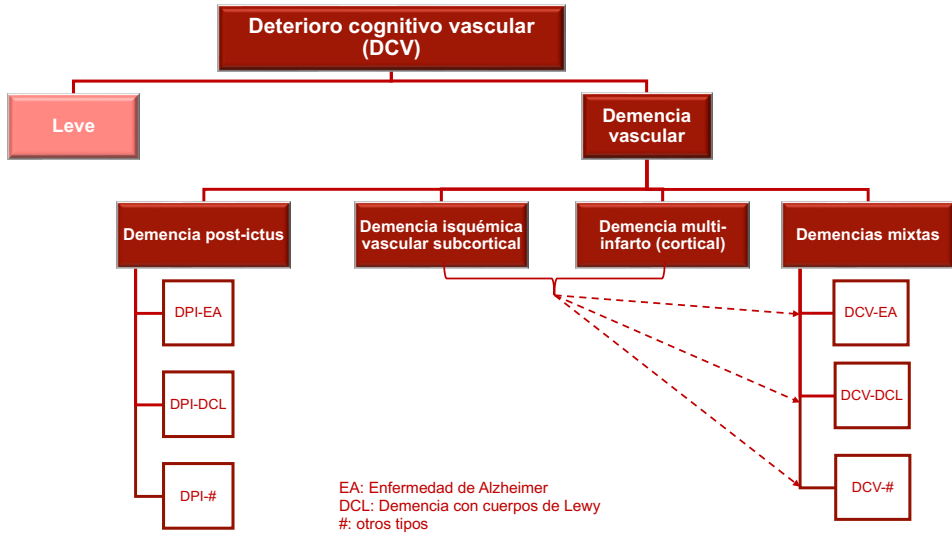


Figura 11. Reconceptualización revisada del deterioro cognitivo vascular (DCV) en el Estudio de Consenso sobre la Clasificación del Deterioro Cognitivo Vascular (Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study; VICCCS). Adaptada de Skrobot et al. *Alzheimers Dement.* 2018;14:280-292.

3.4. Fisiopatología

El deterioro cognitivo y la demencia vasculares están asociados con una variedad de condiciones patológicas heterogéneas del sistema cerebrovascular. Tradicionalmente se han vinculado con *infartos de gran vaso*, como ocurre en la *demencia post-ictus*. En efecto, los ictus isquémicos aterotrombóticos y los ictus hemorrágicos se asocian con un mayor riesgo de demencia. Por otro lado, la *demencia multi-infarto*, por su parte, se origina debido a múltiples infartos en diversas arterias y arteriolas corticales (Iadecola et al., 2019; Inoue et al., 2023).

Actualmente sabemos que la *enfermedad cerebral de pequeño vaso* (EPVc) es la patología subyacente más común del DCV y la DV (Wardlaw et al., 2022). Constituye uno de los trastornos más prevalentes de la salud cerebral a nivel poblacional, y su prevalencia aumenta con la edad, afectando aproximadamente al 5% de las personas mayores de 50 años y a casi todos los individuos mayores de 90 años. Además de ser responsable de aproximadamente el 25% de los ictus y de la mayoría de las hemorragias intracerebrales espontáneas en personas mayores, constituye una de las causas más prevalentes de demencia (Dupré et al., 2024). La EPVc abarca un espectro heterogéneo de enfermedades causadas por lesiones en los vasos sanguíneos intracraneales, que se clasifican tradicionalmente en *angiopatía amiloide cerebral*, ya sea esporádica o hereditaria, y en *enfermedad cerebral de pequeño vaso distinta de la angiopatía amiloide*. Esta patología afecta a diversas áreas del cerebro al interferir con la función de arterias leptomeníngicas, arteriolas perforantes y precapilares, capilares, vénulas y parénquima cerebral. En general, todas estas condiciones se caracterizan por manifestaciones específicas en la neuroimagen por resonancia magnética, como hiperintensidades de la sustancia blanca, pequeños infartos subcorticales o lacunas, espacios perivasculares visibles, microsangrados, hemorragias intracerebrales y atrofia cerebral (Dupré et al., 2024). En concreto, la *demencia vascular isquémica subcortical* (DVIS) se refiere a los casos en los que la EPVc constituye el mecanismo principal subyacente al deterioro cognitivo, siendo las hiperintensidades de la sustancia blanca y los infartos lacunares las lesiones cerebrales más comunes.

3.5. Factores de riesgo

Diversos factores de riesgo, modificables y no modificables, pueden influir en el estado cognitivo a lo largo de la vida (Kalaria et al., 2024; Livingston et al., 2024). La Comisión 2024 de Lancet sobre demencia (Livingston et al., 2024) estimó que el 45% de los casos de demencia a nivel mundial pueden atribuirse a 14 factores (Figura 12): nivel educativo bajo en la infancia, pérdida auditiva, niveles elevados de colesterol LDL, depresión, traumatismo craneoencefálico, inactividad física, diabetes, tabaquismo, hipertensión, obesidad y consumo excesivo de alcohol durante la mediana edad; y aislamiento social, pérdida de visión y contaminación del aire en etapas tardías de la vida. La dieta podría ser un factor adicional relevante, ya que desempeña un papel crucial en la reducción de varios de los factores de riesgo mencionados y constituye un componente esencial en los enfoques multidiana para la reducción del riesgo de demencia. A continuación, revisaremos los factores de riesgo específicos del DCV.



Figura 12. Porcentaje atribuible a la población de factores de riesgo potencialmente modificables para la demencia. Tomado de Livingston et al. Lancet. 2024;404:572-628.

3.5.1. Factores de riesgo no modificables de DCV

La *edad avanzada* es el principal factor de riesgo para la DV, en particular, para una de sus principales causas, la EPVc. Con el envejecimiento, los vasos sanguíneos cerebrales sufren cambios profundos que reducen la perfusión cerebral, agotan las reservas cerebrovasculares y aumentan la susceptibilidad del cerebro a la insuficiencia vascular y a la lesión isquémica. Factores inherentes como el *sexo* y la *etnia* también influyen en el grado de riesgo. El *genoma* añade otro componente de riesgo, manifestado en características monogénicas o poligénicas. Entre los genes más comúnmente asociados se encuentra el *APOE*, particularmente el alelo $\epsilon 4$, que se asocia con una mayor progresión de declive cognitivo, y el *NOTCH3*, como causante del CADASIL, la causa hereditaria más prevalente de la EPVc (Kalaria et al., 2024). Por otra parte, las mutaciones en el gen HTRA1 son causantes de la arteriopatía cerebral autosómica recesiva con infartos subcorticales y leucoencefalopatía, o CARASIL (*Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*). Otras formas hereditarias se asocian a mutaciones de los genes COL4A1 y COL4A2, CSF1R, entre otros (Inoue et al., 2023).

3.5.2. Factores de riesgo modificables de DCV

Los principales factores de riesgo modificables de DCV y EPVc incluyen hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad y síndrome metabólico. Son también importantes factores generales mencionados anteriormente, como niveles bajos de educación, depresión, tabaquismo, inactividad física, pérdida audi-

tiva, soledad, enfermedad cardíaca, ictus y traumatismos craneales (Schmidt et al., 2000; McGrath et al., 2022; Livingston et al., 2020, 2024). A continuación, examinaremos los principales factores de riesgo de base vascular, debido a su relevancia como dianas terapéuticas.

La *hipertensión arterial* es una de las patologías más prevalentes y, al mismo tiempo, una de las más modificables. Aunque la presión arterial tiende a disminuir cerca del momento en que se manifiesta la demencia, la hipertensión en la mediana edad aumenta el riesgo de desarrollar demencia de cualquier tipo (Iadecola & Gottesmann, 2019; Livingston et al., 2020; Ungvari et al., 2021; Pacholko & Iadecola, 2024). La hipertensión daña los vasos sanguíneos cerebrales a nivel estructural, promoviendo la aterosclerosis y provocando alteraciones microvasculares focales en las arteriolas penetrantes del cerebro. Funcionalmente, reduce el flujo sanguíneo cerebral en reposo, lo que conduce a hipoperfusión, aumenta la permeabilidad de la BHE y altera la función vasomotora endotelial, el acoplamiento neurovascular y la autorregulación (Cortes-Canteli & Iadecola, 2020). Indirectamente, la hipertensión puede contribuir al deterioro cognitivo al favorecer el desarrollo de placas ateroscleróticas en arterias cerebrales mayores, lo que puede ser causa además de ictus isquémicos. Asimismo, la hipertensión a menudo coexiste y se asocia a factores de riesgo cardiovascular involucrados en el síndrome cardiometabólico, como la obesidad, y a otros factores como el envejecimiento, una condición con un deterioro generalizado de mecanismos homeostáticos (regulación del flujo sanguíneo cerebral, presión microvascular, resiliencia al estrés celular) y que comparte algunas de las dianas finales de la hipertensión, como el estrés oxidativo, la disfunción endotelial, los procesos inflamatorios y la disfunción de la BHE (Ungvari et al., 2021).

La hipertensión se asocia con daño en la sustancia blanca, manifestado en hiperintensidades en neuroimagen. Los déficits cognitivos asociados abarcan varios dominios, como la planificación, el razonamiento y la disfunción ejecutiva (Kalaria et al., 2024).

La *variabilidad de la presión arterial media* parece ser incluso más relevante que la mera presión arterial media como factor de riesgo de DCV (de Heus et al., 2021). Aunque los mecanismos biológicos exactos no se conocen, es posible que las fluctuaciones en el flujo exacerben la dinámica de perfusión e intercambio a través de la BHE y afecten al sistema glinfático (Carare et al., 2020). La reducción a largo plazo de esta variabilidad podría ser un objetivo importante en la prevención del deterioro cognitivo.

Las *dislipidemias*, principalmente niveles elevados de colesterol total o LDL, y niveles bajos de colesterol HDL, constituyen un importante factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, incluidos los ictus y las demencias asociadas (Kalaria et al., 2024). Existen evidencias sólidas que vinculan la hipercolesterolemia y, en concreto, el colesterol LDL elevado en la mediana edad con un aumento en la incidencia de deterioro cognitivo leve y de demencia por cualquier causa (Wee et al., 2023, Livingston et al., 2024; Kalaria et al., 2024). Tanto los niveles bajos de HDL-colesterol como los niveles elevados de partículas pequeñas de HDL se han vinculado con peor rendimiento cognitivo (Ohtani et al., 2018; Jia et al., 2020). Por su parte, los niveles elevados de triglicéridos se asocian a un deterioro en la función ejecutiva, la atención y la velocidad de procesamiento, todas características de la demencia vascular (Power et al., 2018) y se sugieren como un factor de riesgo compartido entre el desarrollo de demencia y la aterosclerosis (Jia et al., 2020; Nordestgaard et al., 2021).

Varias dislipidemias contribuyen al desarrollo de lesiones ateroscleróticas, las cuales pueden provocar hipoperfusión cerebral y comprometer el suministro de oxígeno y energía al cerebro, lo que se ha asociado con un peor rendimiento cognitivo (Rensma et al., 2020). Tanto la aterosclerosis intracraneal como la extracraneal están relacionadas con diversos grados de DCV y también con la EA en etapas avanzadas de la vida (Arvanitakis et al., 2016; Dearborn et al., 2017; Gustavsson et al., 2020; Hofman et al., 1997).

La obesidad en la mediana edad se ha identificado como un factor de riesgo de demencia de cualquier causa (Livingston et al., 2020, 2024). Asociada con ella, *la diabetes mellitus tipo 2 (T2DM)* es un factor de riesgo significativo de DCV, principalmente por su relación con la EPVc (Moheet et al., 2015; Guan et al., 2022). La T2DM aumenta el riesgo de DV en 2,5 veces y el de EA en 1,5 veces, afectando particularmente la función ejecutiva y la velocidad de procesamiento, dominios clave del DCV (Antal et al., 2022). La hiperglucemia podría ejercer efectos directos sobre el tejido cerebral y/o provocar la acumulación de productos “glicosados” y especies oxidantes en las paredes vasculares, reduciendo la pulsatilidad y el tono vascular, y desembocando en hipoperfusión cerebral. Es evidente que las comorbilidades promueven mayores alteraciones estructurales en el cerebro y probablemente afectan más dominios cognitivos que un solo factor de riesgo; en este sentido, ha de tenerse en cuenta, por ejemplo, que la T2DM tiende a ocurrir con mayor frecuencia junto con la hipertensión.

3.6. Tratamiento

A pesar de su alta prevalencia y la posibilidad de una ventana terapéutica prolongada, el manejo de los riesgos vasculares y la farmacoterapia sintomática han sido el enfoque principal para tratar a los pacientes con DCV y DV. Esto incluye el control de los factores de riesgo que contribuyen a la progresión de la enfermedad. Se utilizan asimismo medicamentos que alivian los síntomas cognitivos y comportamentales, aunque aún no existen tratamientos específicos basados en los mecanismos subyacentes, probablemente debido a la naturaleza multifactorial de esta devastadora enfermedad.

3.6.1. Prevención de los factores de riesgo vascular

La prevención del DCV se enfoca principalmente en el manejo farmacológico de la hipertensión arterial, la T2DM, la dislipidemia y el uso de terapias antiplaquetarias. La hipertensión es, entre todos, el factor de riesgo más común y el más modificable de DCV (Wardlaw et al., 2019). Las intervenciones dirigidas a las causas específicas de ictus, incluyendo la anticoagulación, también podrían ser beneficiosos para pacientes en riesgo por su impacto en la función cognitiva (Kalaria et al., 2024). Así, las aproximaciones farmacológicas para prevenir el deterioro cognitivo incluyen el uso de antihipertensivos, hipolipemiantes, antiagregantes, anticoagulantes y antidiabéticos, así como fármacos para tratar las comorbilidades asociadas, como antidepresivos.

La hipertensión, como uno de los factores más modificables, ha sido objeto de varios estudios. Aunque la evidencia no es concluyente, los principales metaanálisis apoyan que los *antihipertensivos* reducen el riesgo de desarrollar demencia y mejoran varios dominios cognitivos (Hughes et al., 2020; Peters et al., 2022). Si bien no existen comparaciones directas definitivas entre las diferentes clases de antihipertensivos, los *antagonistas de los receptores de angiotensina II* y los *calcio-antagonistas* se han asociado con un menor riesgo de demencia en comparación con otros antihipertensivos; algunos *diuréticos* han mostrado asimismo beneficios en la reducción del riesgo de demencia incidente (van Middelaar et al., 2019; Twells et al., 2021; Kalaria et al., 2024; Livingston et al., 2024). A pesar de los resultados positivos, se requiere más investigación para confirmar estos hallazgos y comprender mejor los mecanismos subyacentes.

Respecto a las dislipidemias, varios estudios sugieren que el uso de *estatinas* disminuye el deterioro cognitivo post-ictus (Yang et al., 2020) y se asocia con un riesgo reducido de demencia de cualquier causa (Olmastroni et al., 2022). Una revisión Cochrane no encontró efectos claros de las estatinas sobre el riesgo de

demencia o en los resultados cognitivos, pero se sugería que ello podía deberse a sesgos en el diseño de los estudios incluidos (McGuinness et al., 2016). La realidad es que los ensayos clínicos de calidad sobre el uso de estatinas para prevenir la demencia son escasos, posiblemente porque tales estudios serían poco éticos e impracticables. En cualquier caso, los metaanálisis de estudios observacionales, aunque heterogéneos, sí muestran un beneficio de estos hipolipemiantes en la reducción del riesgo de demencia, que posiblemente dependa de la edad a la que se inicia el tratamiento (Caniglia et al., 2020, Livingston et al., 2024).

Respecto a los tratamientos *antidiabéticos*, la *metformina* ha demostrado ser eficaz en la reducción del riesgo de deterioro cognitivo en pacientes con T2DM, mejorando especialmente las funciones ejecutivas (Kalaria et al., 2024). Por otro lado, los nuevos antidiabéticos, en concreto, los agonistas del receptor del péptido análogo del glucagón tipo 1 (GLP-1) o *glutidas*, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-4) o *gliptinas*, y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) o *glifozinas*, se han asociado con un menor riesgo de demencia (Norgaard et al., 2022; Tang et al., 2023; Tang et al., 2024; Wu et al., 2023), si bien se necesitan más estudios para confirmar estas conclusiones y si estos efectos se aplican a los agonistas duales GLP-1/GIP (péptido insulínotropico dependiente de glucosa) como *tirzepatida*, y a los agonistas duales GLP-1/amilina como *cagrisema* o a los triples GLP-1/GIP/glucagon como *retatrutida*, cuando y si su uso se implementa.

Las *terapias antiagregantes*, como aspirina, *clopidogrel*, *dipiridamol*, *cilostazol*, y *ticagrelor*, se utilizan ampliamente en la prevención secundaria del ictus y sus consecuencias crónicas. En el contexto de la EPVc, un reciente ensayo clínico (LACI-2) encontró que la combinación de *cilostazol*, un inhibidor de fosfodiesterasa 3 utilizado principalmente en el tratamiento de la enfermedad arterial periférica, con el antianginoso *mononitrato de isosorbida*, un nitrato donador de NO, reducía la dependencia de los pacientes, mejoraba su estado de ánimo y su calidad de vida, además de reducir el deterioro cognitivo y la recurrencia de ictus. Por resultar además tolerables y seguros, se ha propuesto la necesidad de ensayos en fase III para confirmar estos resultados (Wardlaw et al., 2023).

Hay que decir que la interpretación de los hallazgos de los ensayos clínicos para el DCV está limitada por la falta de criterios de inclusión predefinidos para la “demencia vascular pura” y por la amplia heterogeneidad de los pacientes afectados. Todo ello subraya la necesidad de centrarse en los subgrupos etiológicos de DCV y de utilizar pruebas neuropsicológicas específicas que aborden el perfil característico de anomalías cognitivas específicas en estas patologías.

3.6.2. Tratamiento farmacológico del déficit cognitivo

El tratamiento específico del déficit cognitivo de base vascular es limitado y poco referenciado. Aunque existe evidencia de compromiso colinérgico en el DCV, similar a lo que se observa en la EA (Roman & Kalaria, 2006), en principio, los *inhibidores de acetilcolinesterasa* (como *rivastigmina*, *donepecilo* y *galantamina*) así como el antagonista del receptor NMDA *memantina*, utilizados para la EA, no están indicados específicamente para la DV por falta de evidencia concluyente (Kavirajan et al., 2007), si bien varios estudios sugieren su eficacia en diferentes dominios cognitivos (Dichgans et al., 2008; Battle et al., 2021).

También se utilizan varios compuestos de eficacia poco establecida, clasificados como potenciadores cognitivos o *nootrópicos* (derivado del griego antiguo νόος *nóos*, que significa “mente”, y τροπή *tropé*, que significa “giro” o “cambio”), comercializados en ocasiones como suplementos dietéticos, de origen natural, semisintético o sintético, y que supuestamente mejoran las funciones cognitivas, como las funciones ejecutivas, la atención o la memoria. En este grupo se incluyen el *piracetam*, propuesto como estabilizador de la membrana neuronal y para el que la evidencia sugiere el interés de estudios adicionales, el agonista inverso del receptor 5HT_{2A} *naftidrofurilo*, el calcio-antagonista y anti-histamínico *cinarizina*, el antiagregante *pentoxifilina* y varios *vasodilatadores periféricos*, como los alcaloides de la *Vinca minor* *vincamina* y su derivado *vinpocetina*, y los ergóticos *dihidroergocristina* y *nicergolina*. Relacionados con la neurotransmisión colinérgica, en este grupo incluimos a la *citicolina* y al *alfoscerato de colina* (gliatilina; alfa-GPC), que en algunos ensayos muestran alguna mejoría en las alteraciones de memoria y atención en DCV y EA, y el alcaloide inhibidor de la acetilcolinesterasa *huperzina A*; asimismo se incluyen la *cerebrolisina*, una preparación peptídica obtenida de proteínas de cerebro de cerdo; o la *actovegina*, un extracto de sangre de ternera no autorizado en España. Respecto a los extractos de hojas del *ginkgo biloba*, aprobados en España para el deterioro cognitivo asociado a la edad, diversos estudios con poblaciones heterogéneas muestran resultados inconsistentes (Farooq et al., 2017, rev. en Moro et al., 2024).

Actualmente están en marcha ensayos clínicos con moléculas como los mencionados fármacos para la EA *memantina*, *donepecilo*, y *rivastigmina*, el benzofurano del apio con propiedades antioxidantes y antihipertensivos *butilftalida*, el antipsicótico *pimavanserina*, la *N-acetilcisteína*, la *metformina*, y numerosas fórmulas de la *medicina tradicional china* (*STA-1*, *Tianzhi gránulos*, *TMBCZG* o *Tianmabianchunzhigan*, *SaiLuoTong*, *Fufangdanshen*, etc), con el fin de evaluar su eficacia en el tratamiento del DCV y mejorar las perspectivas terapéuticas en esta patología.

4. BÚSQUEDA DE NUEVAS DIANAS EN LA FISIOPATOLOGÍA NEUROVASCULAR

4.1. Evolución del estudio de la fisiopatología neurovascular

La comprensión de los mecanismos íntimos subyacentes a las enfermedades cerebrovasculares es esencial para prevenir la lesión cerebral, retrasar su progresión, revertir el daño e, incluso, promover la reparación para prevenir o mitigar sus secuelas. Aunque desde hace tiempo se reconocía la importancia crucial de los vasos sanguíneos en la salud cerebral, los neurocientíficos más ortodoxos consideraban las células cerebrales y los vasos sanguíneos cerebrales como entidades separadas. Esta dicotomía condujo a la suposición tácita de que, a menos que el suministro de flujo sanguíneo al cerebro estuviera críticamente comprometido, las neuronas tenían poca relación con la vasculatura, y viceversa. De igual modo, se estableció una distinción rígida entre las *enfermedades neurodegenerativas*, como la EA, y las *enfermedades cerebrovasculares*, como el ictus y la demencia vascular, que se consideraban mutuamente excluyentes y sin relación mecanística.

Actualmente sabemos 1) que la función cerebral no depende únicamente de la actividad de las neuronas, sino que requiere una compleja señalización entre diversos tipos de células residentes en los compartimentos neuronales, gliales y vasculares, incluyendo astrocitos, pericitos, células musculares lisas, células endoteliales, oligodendrocitos, microglía y células precursoras neuronales y gliales, y 2) que las lesiones y enfermedades del SNC no derivan exclusivamente de la disfunción o muerte neuronal, sino también de múltiples tipos celulares y de la perturbación de la señalización entre ellos. En consecuencia, la visión neurocéntrica inicial se reemplazó con el concepto de la *unidad neurovascular (UNV)*, una noción funcional propuesta en la reunión del Stroke Progress Review Group en 2001 (NINDS, 2001), para subrayar la interrelación íntima entre el cerebro y sus vasos sanguíneos y la naturaleza bifásica de la señalización neural-glial-vascular, y para resaltar la interdependencia entre las células cerebrales y los componentes vasculares en un sistema integrado y dinámico, esencial para la función cerebral normal y la respuesta a las lesiones (Iadecola, 2017; Tiedt et al., 2022). Desde su formulación, la UNV ha suscitado gran interés en la comunidad científica, y ha llevado a avances importantes, como revelar la superposición entre las patologías cerebrovasculares y las neurodegenerativas, especialmente aquellas que subyacen a la demencia, como la EA (Sweeney et al., 2018). En definitiva, la comprensión reciente de la disfunción de la UNV en enfermedades cerebrovasculares agudas y crónicas, incluyendo aquellas con componentes neurodegenerativos, respalda que el mantenimiento de la salud neurovascular promueve la salud cerebral.

A pesar de que el concepto de UNV proporcionó en efecto un marco valioso de estudio, resultó insuficiente al no tener en cuenta el papel de las arterias cerebrales mayores, las señales vasoactivas sistémicas y, especialmente, al obviar que la diversidad celular, molecular y funcional del árbol cerebrovascular, revelada por estudios transcriptómicos, no está adecuadamente representada por una UNV canónica. En respuesta a estas limitaciones, se propuso el concepto de *complejo neurovascular*, que incorpora la existencia de módulos funcionales segmentalmente diversos, según su ubicación y contexto, los cuales implementan respuestas vasculares coordinadas a señales centrales y periféricas para mantener la homeostasis cerebral (Schaeffer & Iadecola, 2021).

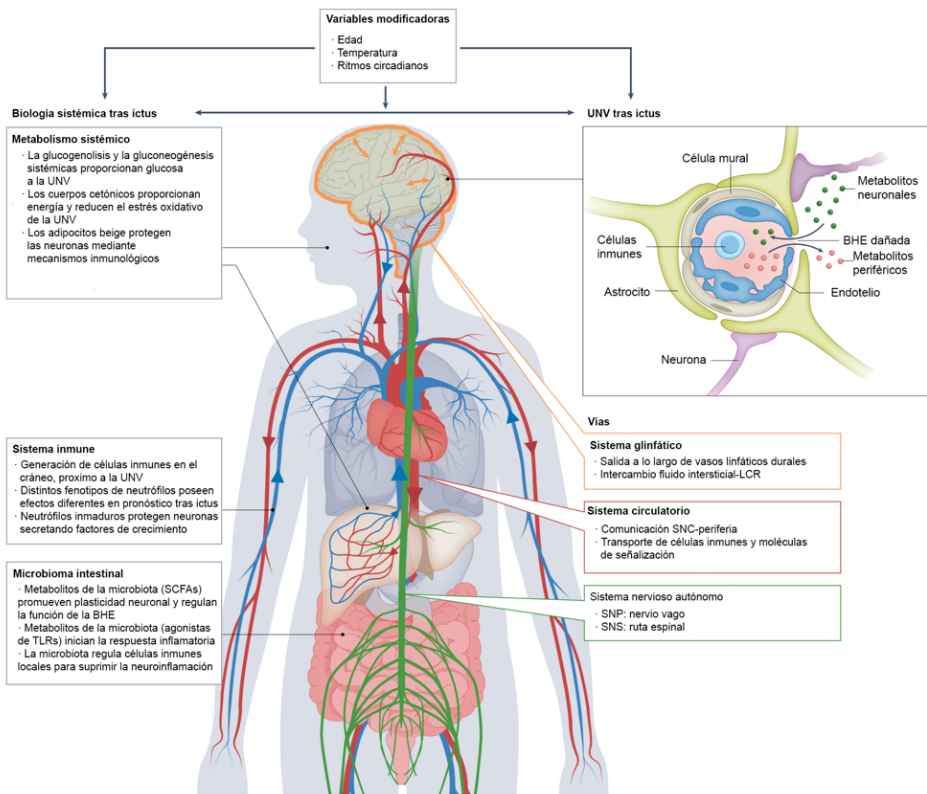


Figura 13. Interacciones entre el neurovasculoma y la biología de sistemas. UNV: unidad neurovascular; BHE: barrera hematoencefálica; LCR: líquido cefalorraquídeo; SNP: Sistema nervioso parasimpático; SNS: Sistema nervioso simpático; SCFA: ácidos grasos de cadena corta (short chain fatty acids). Adaptado de Tiedt S, Buchan AM, Dichgans M, Lizaola I, Moro MA, Lo EH. *Nat Rev Neurol.* 2022;18:597-612.

Más recientemente, el concepto se ha ampliado para incluir los grandes vasos, tanto intra- como extracerebrales, y los vasos meníngeos y linfáticos, dando lugar al concepto de *neurovasculoma* (Iadecola et al., 2023). Este término abarca toda la vasculatura extracraneal (desde el arco aórtico hasta la base del cráneo) e intracraneal, así como las células asociadas que residen en el cráneo, el cerebro y las meninges (arterias, capilares, venas y linfáticos). La inclusión de las arterias extracraneales se justifica por su contribución a la regulación cerebrovascular, y la de las venas extracraneales por su papel en la homeostasis y eliminación del líquido cefalorraquídeo (LCR). El término de UNV se restringiría así a las asociaciones neurovasculares específicas de cada segmento del neurovasculoma. Por lo tanto, el neurovasculoma estaría constituido por múltiples UNVs, cuya composición celular variaría según el segmento vascular específico (Schaeffer & Iadecola, 2021; Iadecola et al., 2023). Un paso más es el conocimiento de que el neurovasculoma interactúa de manera bidireccional con la *biología de sistemas*, que incluye el metabolismo sistémico, el sistema inmunológico periférico y la microbiota intestinal (Figura 13), así como factores internos y externos, como el envejecimiento, la temperatura y los ciclos circadianos (Tiedt et al., 2022).

El reconocimiento y la comprensión de esta complejidad subraya la necesidad de desarrollar intervenciones terapéuticas más precisas y específicas para el tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares.

4.2. Neurovasculoma y su interacción con la biología de sistemas: nuevas dianas

4.2.1. El endotelio vascular y la barrera hematoencefálica (BHE)

La interfaz entre la circulación sanguínea y el SNC está compuesta por estructuras multicelulares complejas con características únicas que permiten o restringen selectivamente el paso de sustancias entre ambos compartimentos, formando *dos barreras*: la *BHE*, presente en todos los niveles del árbol vascular cerebral, y la *barrera sangre-líquido cefalorraquídeo*, situada principalmente en los plexos coroideos dentro del sistema ventricular cerebral. Estas barreras separan, respectivamente, el líquido intersticial cerebral y el líquido cefalorraquídeo (LCR) de la circulación periférica. Dada la vasta extensión de la interfaz sangre-SNC, particularmente en la microvasculatura cerebral, que ocupa hasta el 30% del volumen cerebral y cuenta con una superficie de 12 m², con capilares que suman 650 km de longitud (Zlokovic & Apuzzo, 1998), estas barreras desempeñan funciones mucho más complejas que la mera separación de compartimentos. Más

bien, se consideran mediadores bidireccionales altamente dinámicos que reciben señales desde la periferia para influir en el SNC, o viceversa, perciben estímulos del tejido neural y los fluidos cerebrales para comunicar señales a la circulación sanguínea. Ambas estructuras regulan estrictamente la entrada y salida de iones y biomoléculas, gestionando la entrega de nutrientes esenciales y oxígeno al cerebro, y facilitando la eliminación de toxinas, al tiempo que lo aíslan de posibles amenazas presentes en la periferia (Obermeier et al., 2013, Sweeney et al. 2019; Rasmussen et al., 2022).

En particular, las *células endoteliales*, que constituyen el elemento central de la BHE, desempeñan un papel crucial en la regulación del tono vasomotor mediante la liberación de mensajeros vasoactivos en respuesta a estímulos específicos (Ashby & Mack, 2021). Dos ejemplos destacados son la vasodilatación mediada por óxido nítrico (NO), que induce la relajación del músculo liso vascular mediante GMPc (Moro et al., 1996; Toda et al. 2009), y la hiperemia funcional por mecanismos de hiperpolarización transmitidos al músculo liso vascular (Longden et al., 2017). Asimismo, la función de barrera de la BHE se asegura mediante uniones interendoteliales continuas, la ausencia de fenestras, y una baja actividad transcitótica, lo que restringe el flujo paracelular y el transcelular (Abbott et al., 2006; Sweeney et al., 2019). En el contexto patológico, estudios transcriptómicos han demostrado recientemente la existencia de patrones de expresión génica endotelial similares, denominados *módulos de disfunción de la BHE*, tanto en modelos animales de disrupción de la BHE como en cerebros humanos (Munji et al., 2019; Wälchli et al., 2024). Este importante hallazgo sugiere que las lesiones endoteliales provocadas por factores de riesgo vascular, como la hipertensión y la diabetes, podrían desencadenar una respuesta patológica común, afectando a la mielina, y contribuyendo al desarrollo de la EPVc (Wardlaw et al., 2022), y subraya la importancia de la salud endotelial y de la integridad de la BHE en la prevención de enfermedades cerebrovasculares.

4.2.2. Los vasos linfáticos meníngeos

Tradicionalmente, se ha considerado que el SNC gozaba de un “privilegio inmunológico”, es decir, que estaba aislado del sistema inmune, careciendo de vigilancia inmunitaria y de un sistema clásico de drenaje linfático. De hecho, el parénquima cerebral sano no contiene vasos linfáticos. Aunque los vasos linfáticos meníngeos (VLMs) se habían descrito hace más de 200 años, la comunidad científica los ignoró hasta que, hace aproximadamente una década, se (re)descubrió una red de VLMs ubicada en la duramadre, donde se posiciona estratégicamente para la vigilancia inmunitaria del cerebro (Rustenhoven & Kipnis, 2022). Los

VLMs se encargan de la eliminación de macromoléculas, líquido intersticial e incluso LCR del parénquima cerebral. El fluido recolectado abandona la cavidad craneal y drena hacia los ganglios linfáticos cervicales profundos. El sistema linfático meníngeo también facilita el drenaje del líquido intersticial hacia el LCR, estableciendo una conexión bidireccional entre éste y la circulación sistémica. Asimismo, los VLMs drenan antígenos y células inmunitarias del LCR hacia los ganglios cervicales, permitiendo así una respuesta inmunitaria adaptativa (Figura 14).

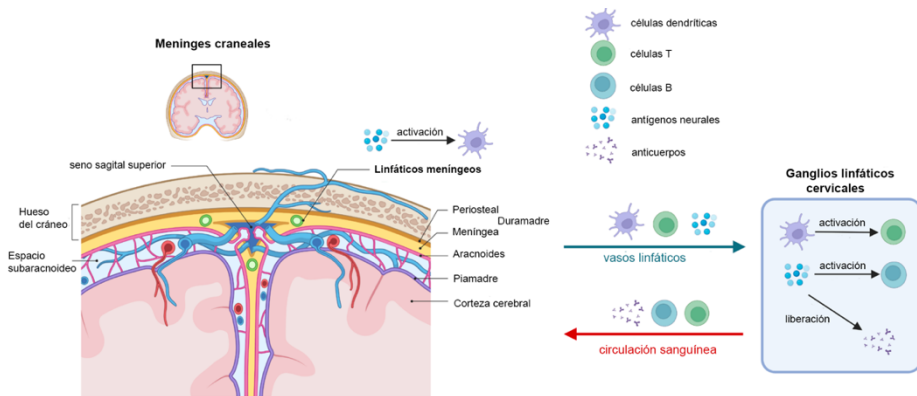


Figura 14. En el sistema de drenaje linfático, las células inmunitarias son transportadas a los ganglios linfáticos cervicales, donde son activadas y luego regresan al cerebro a través del torrente sanguíneo para ejercer sus efectos. Adaptada de Maharajni P, Caretti V, Moro MA, McCullough LD. *Stroke*. 2023;54:1670-1673.

Por ejemplo, tras un ictus, estos antígenos activan la respuesta inmunitaria sistémica, permitiendo la entrada de células inmunitarias en el cerebro a través de la BHE alterada. Estudios recientes indican que la restauración de la función de los sistemas de drenaje linfático podría contribuir tanto a la resolución del edema cerebral como a una mejora de la respuesta antiinflamatoria, disminuyendo la lesión tras el infarto. Esto subraya la importancia de los VLMs, que se constituyen como área de investigación prioritaria para comprender mejor la compleja biología de las enfermedades cerebrovasculares, con potencial como diana terapéutica (Maharajni et al., 2023). Es de destacar la reciente demostración de que los VLMs regulan la función de los oligodendrocitos y la mielinización cerebral (das Neves et al., 2024), un factor más con implicaciones en enfermedades que cursan con desmielinización y daño en la sustancia blanca, como la EPVc.

4.2.3. Los espacios perivasculares y el sistema glinfático

Se solía pensar que la función principal del LCR era proporcionar flotabilidad al cerebro y ayudar a la eliminación de productos de desecho. Sin embargo, la evidencia más actual ha revelado su complejidad e importancia fisiológica. Tras su producción en el plexo coroideo, el LCR circula a través de la red ventricular y el espacio subaracnoideo. A nivel de las grandes arterias corticales que recorren la superficie cerebral dentro del espacio subaracnoideo y formando una red anastomótica (arterias piales), el LCR llega a los *espacios perivasculares* (EPVs) o de Virchow-Robin, que son extensiones del espacio subaracnoideo que acompañan a las arterias y arteriolas penetrantes al adentrarse en el parénquima cerebral. Los EPVs quedan así delimitados entre la membrana basal parenquimal de la *glia limitans* (formada por procesos de los pies astrocitarios y dicha membrana basal parenquimal) en el lado externo, y la membrana basal endotelial del vaso sanguíneo, ya sea arterias (periarteriales), arteriolas, vénulas o venas (perivenosas), en el lado interno (Ineichen et al. 2022; Kipnis, 2024). A medida que las arterias penetran más profundamente en el cerebro, los EPVs se estrechan, pero continúan a lo largo de los vasos sanguíneos del cerebro, excepto en los capilares.

Los EPVs se consideran en la actualidad rutas principales de eliminación de productos de desecho potencialmente perjudiciales para la actividad cerebral. Se ha propuesto que intervienen en varios sistemas de eliminación, como son las vías *transvascular* y *perivascular*, que permitirían la salida retrógrada de solutos hacia el espacio subaracnoideo y su drenaje a los ganglios linfáticos cervicales (Tarasoff-Conway et al., 2015; Iadecola et al., 2023). Pero además, es cada vez más evidente que los EPVs son actores cruciales en un tercer sistema de eliminación, el llamado *sistema glial-linfático* o *glinfático*, por medio del cual el LCR fluye en la dirección del flujo sanguíneo a través de los EPV periarteriolares, impulsado por fuerzas convectivas y difusivas asistidas por los canales de agua de tipo acuaporina-4 (AQP4) en los pies terminales de los astrocitos, y por la pulsación arterial generada por el latido cardíaco y la respiración. Este fluido se mezcla con el líquido intersticial en el parénquima, recogiendo productos de desecho (Hablitz & Nedergaard, 2021; Rasmussen et al., 2022). Finalmente, el fluido que porta los desechos sale a través de espacios perivenosos o paranerviosos. El sistema glinfático y los vasos linfáticos meníngeos están interconectados ya que, una vez fuera del cerebro, el LCR drena hacia las meninges y es absorbido por los VLMs y los ganglios linfáticos cervicales, incorporándose a la red linfática tradicional (Mestre et al., 2020b; Rustenhoven & Kipnis, 2022; Kipnis, 2024). Curiosamente, la existencia de los EPVs fue propuesta por primera vez por Wilhelm His, discípulo de Virchow,

quien los describió como el análogo linfático del SNC (His, 1865), suposición que ha resultado finalmente muy próxima a la de su papel en el sistema glinfático.

Desde el punto de vista fisiopatológico, se ha propuesto que las disfunciones del flujo glinfático (o glinfopatías), causadas por factores como la disminución de la producción de LCR en el envejecimiento, la disminución de la polarización de la AQP4 perivascular, la gliosis o la formación de placas, impediría la adecuada eliminación de desechos. Esto podría ser un mecanismo causal en una amplia gama de condiciones patológicas del SNC, tanto agudas (ictus, hemorragia subaracnoidea, lesión cerebral traumática) como crónicas (EA, EPVc, envejecimiento) (Rasmussen et al., 2018; Wardlaw et al., 2020), lo que ha atraído la atención de los investigadores. En el *ictus isquémico agudo*, la entrada de LCR en el cerebro por el sistema glinfático parece ser el principal mecanismo de formación de edema tisular y de alteraciones iónicas en modelos animales (Mestre et al., 2020a), además de contribuir a su resolución en fases más tardías (Zhu et al., 2024). La alteración del sistema glinfático se ha observado además en pacientes, lo que lo convierte en una prometedora diana terapéutica para el tratamiento del edema cerebral en el ictus isquémico.

En cuanto a *situaciones crónicas*, estudios preclínicos indican que el sistema glinfático podría desempeñar un papel sustancial en la eliminación del péptido A β (Iliff et al., 2012, Rasmussen et al., 2018), apoyando su papel en la EA. La disfunción glinfática también se ha vinculado con la DV en modelos animales, donde tanto el ensanchamiento de los EPVs como la deslocalización de AQP4 se han asociado con el grado de deterioro cognitivo, en paralelo a una reducción en el influjo de LCR al cerebro y a un peor drenaje cerebral (Venkat et al., 2017). Datos preliminares en modelos animales de nuestro laboratorio sugieren que los procesos de inmunotrombosis podrían contribuir a la alteración del sistema glinfático, empeorando las secuelas funcionales, como el deterioro motor y cognitivo en la fase crónica del ictus (Carlos Parra et al., en preparación). En modelos animales de edad avanzada se ha observado una reducción del flujo de salida del LCR y un deterioro del drenaje del parénquima cerebral (Kress et al., 2014) que, de confirmarse en humanos, podría explicar la acumulación de A β que se observa frecuentemente con la edad. Por otra parte, la relación entre la mala calidad del sueño y el deterioro cognitivo también podría deberse a una función glinfática reducida, ya que la privación de sueño disminuye la eliminación de metabolitos del LCR tanto en ratones (Xie et al., 2013) como en humanos (Benveniste & Volkow, 2018; Shokri-Kojori et al., 2018). Se requieren más estudios para confirmar esta relación y descartar factores de confusión. Todos los datos

apuntan a la existencia del sistema glinfático en humanos (Tarasoff-Conway et al., 2015) y su probable modulación por fármacos, como los anestésicos, lo que se podría utilizar con fines terapéuticos (Lohela et al., 2022).

4.2.4. Interfaces neuroinmunes

Más allá de las estrategias anti-inflamatorias, ampliamente exploradas sin éxito en ensayos clínicos para el tratamiento del ictus isquémico, estudios recientes apoyan el interés de nuevas terapias que consideren el papel de las interfaces neuroinmunes y de los nichos hematopoyéticos asociados al SNC, así como su modulación por el LCR.

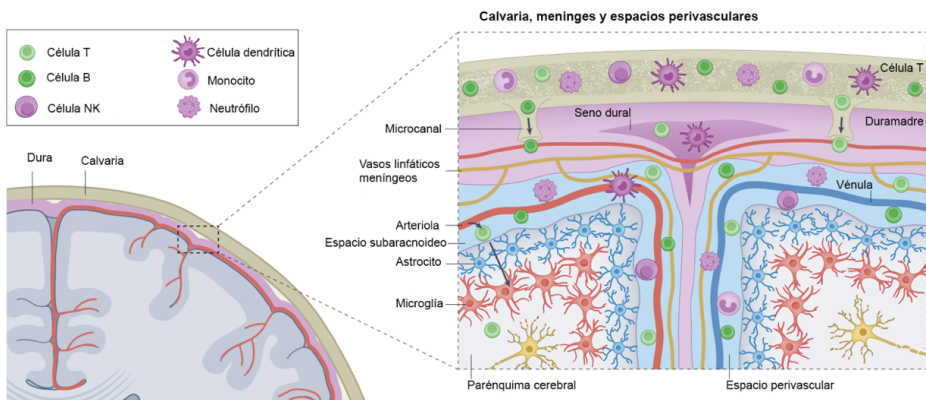


Figura 15. Nichos inmunológicos e interfaces neuroinmunes en el sistema nervioso central (SNC): calvaria, meninges y espacios perivascuales. Una lesión cerebral, como la ocasionada por un ictus, provoca el reclutamiento de una multitud de células inmunitarias, incluyendo células B y T, células dendríticas, células linfoides innatas, macrófagos perivascuales y meníngicos, neutrófilos y mastocitos, a través de las meninges, incluidos los senos duros, y los sistemas glinfático y linfático, incluyendo los espacios perivascuales y el LCR, y la migración transendotelial a través de la barrera hematoencefálica. Estas estructuras anatómicas entre el SNC y la periferia actúan como una interfaz que facilita la vigilancia y la comunicación inmunológica. Las células inmunitarias reclutadas al cerebro después de un ictus podrían originarse en nichos hematopoyéticos específicos dentro del cráneo, los cuales se conectan a la duramadre a través de microcanales. Adaptado de Tiedt S, Buchan AM, Dichgans M, Lizaola I, Moro MA, Lo EH. *Nat Rev Neurol.* 2022;18:597-612.

Tradicionalmente se ha propuesto que los leucocitos periféricos infiltran el parénquima cerebral lesionado tras el ictus mediante la migración transendotelial a través de la BHE; sin embargo, se han identificado vías adicionales de acceso que han ganado relevancia, incluyendo el plexo coroideo, las meninges, el LCR y los vasos linfáticos (Croese et al., 2021; McCullough & Moro, 2021). Reciente-

mente se han descubierto canales craneales que conectan la médula ósea craneal con las meninges, tanto en ratones como en humanos, los cuales constituyen un nuevo portal de entrada para los leucocitos en el SNC (Herisson et al., 2018; Cugurra et al., 2021). Los vasos linfáticos duros permiten la salida del LCR, facilitando así la comunicación neuroinmune. En modelos preclínicos, el nicho hematopoyético del cráneo parece responder más rápidamente que nichos más distales, como la tibia, mediante el transporte de LCR hacia la médula ósea craneal a través de rutas paravasculares.

Como se ha mencionado antes, actualmente se reconoce que el SNC es inmunocompetente e interactúa activamente con el sistema inmunológico periférico. Junto a áreas clave como el plexo coroideo y los órganos circunventriculares, otras estructuras como las meninges y los VLMs, los EPVs y los senos venosos duros son sitios de vigilancia inmunológica que cuentan con un repertorio inmunológico diverso (Mastorakos & McGovern, 2019). Además de los macrófagos residentes (macrófagos duros y leptomeníngeos), una variedad de poblaciones inmunitarias habita en las meninges, incluidas las células dendríticas, las células linfoides innatas, los mastocitos, los neutrófilos, las células B y las células T (Figura 15). Este equilibrio inmunológico, esencial en condiciones de homeostasis, se ve perturbado en situaciones patológicas agudas y crónicas, así como por comorbilidades y por el envejecimiento. En estos contextos, los subtipos celulares mencionados pueden contribuir al desarrollo y/o a la progresión de la enfermedad, lo que convierte a las interfaces neuroinmunes en una diana terapéutica de gran interés (McCullough & Moro, 2021). Por ejemplo, los macrófagos asociados a bordes o fronteras, que pueblan las meninges, los EPVs y el plexo coroideo, han emergido como elementos clave de la disfunción neurovascular y cognitiva asociada a la hipertensión (Faraco et al., 2016; Amann et al., 2023). Por otra parte, las células T han sido implicadas en el deterioro cognitivo que producen dietas altas en sal, con o sin hipertensión (Faraco et al., 2018, 2019; Santisteban et al., 2024).

4.2.5. Interacción con células precursoras neurales

Otro factor a tener en cuenta en la señalización multicelular del SNC es su capacidad intrínseca para autorrepararse: después de una lesión, como es el caso del ictus, el cerebro exhibe un alto grado de plasticidad, reorganizando su función y estructura en varios niveles, desde mecanismos moleculares, celulares y conductuales, hasta cambios en la anatomía, la neuroquímica y, de manera importante, en la generación de nuevas neuronas a través de la neurogénesis. Es conocido que tanto el ictus como paradigmas de demencia vascular inducen modificaciones neurogénicas que afectan a ambos nichos neurogénicos en el cerebro adulto: la zona subventricular de los ventrículos laterales y la zona subgranular

del giro dentado del hipocampo. Varios estudios apoyan que este proceso, bien documentado en roedores, también tiene lugar en el cerebro humano adulto (Terreros-Roncal et al., 2021; rev. en Cuartero et al., 2021). En lo que concierne a la neurogénesis hipocampal, dichas modificaciones se han propuesto como factores causales que contribuyen al deterioro cognitivo de base vascular en modelos animales (Cuartero et al., 2019; Fraga et al., 2023). Estudios recientes están arrojando luz sobre los mecanismos de estas alteraciones, ofreciendo potenciales dianas terapéuticas, como es la modulación de la neurotransmisión GABAérgica en el hipocampo (Torres-López et al., 2023).

4.2.6. Propiciar la eumencia para prevenir el ictus y la demencia

En resumen, en los últimos años, el papel de los factores vasculares en la salud y la enfermedad cerebrales, aun insuficientemente conocido debido a su enorme complejidad, ha suscitado un creciente interés. Como resultado, la comprensión y el abordaje de las enfermedades cerebrovasculares han experimentado una evolución notable, generando un cambio paradigmático en el enfoque científico y clínico. De esta manera, ha emergido un marco conceptual más sofisticado que reconoce la interacción dinámica entre neuronas, células gliales, células endoteliales, y la matriz extracelular, así como su integración en redes funcionales dentro del cerebro. Este enfoque, que hemos definido como *neurovasculoma*, reconoce que las enfermedades cerebrovasculares no son únicamente resultado de disfunciones neuronales aisladas, sino de la alteración del complejo neurovascular, el cual engloba todos los componentes que interactúan para mantener la homeostasis cerebral. Ello sugiere que las intervenciones futuras no han de limitarse a mejorar el flujo sanguíneo a las neuronas o propiciar la neuroprotección en sentido estricto, sino que también deben abordar la modulación de todas las interacciones celulares y los mecanismos de señalización responsables en conjunto de preservar la integridad cerebral. Finalmente, la incorporación de la biología de sistemas ha abierto nuevas oportunidades en la investigación traslacional, con el potencial de identificar dianas terapéuticas más precisas y contexto-específicas, que aborden tanto la cerebroprotección como la recuperación funcional mediante la modulación del entorno neurovascular.

La identificación de los factores de riesgo vascular subyacentes a la enfermedad cerebrovascular nos revela que el ictus y la demencia vascular son, en gran medida, prevenibles. A la espera del éxito de los avances recientes en el campo de la demencia, el componente vascular representa el principal componente tratable y prevenible. En la búsqueda de nuevas dianas en la fisiopatología neurovascular, el conocimiento de su naturaleza multifactorial y de la alta variabilidad individual transforma nuestra comprensión de su patogenia y abre nuevas

avenidas para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento dentro del paradigma de la medicina de precisión y personalizada. El último fin es propiciar la *eumen-cia* para combatir la demencia, promover la salud para evitar la enfermedad, un objetivo en el que las personas farmacéuticas, desde cualquiera de sus facetas, desempeñan un papel esencial.

He dicho.

5. REFERENCIAS

2001 Stroke Progress Review Group, National Institute of Neurological Disorders and Stroke (<https://www.ninds.nih.gov/About-NINDS/Strategic-Plans-Evaluations/Strategic-Plans/Stroke-Progress-Review-Group>)

Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(1):41-53.

Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.

Adams HP, Davies PH. “Antithrombotic Therapy for Treatment of Acute Ischemic Stroke”. In “Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management”, James C. Grotta, Gregory W Albers, Joseph P Broderick, Arthur L. Day, Scott E. Kasner, Eng H. Lo, Ralph L. Sacco, Lawrence K.S. Wong., eds. 7th edition, 2022, Elsevier. pp. 773-785.

Adrover JM, Aroca-Crevillén A, Crainiciuc G, Ostos F, Rojas-Vega Y, Rubio-Ponce A, Cilloniz C, Bonzón-Kulichenko E, Calvo E, Rico D, Moro MA, Weber C, Lizasoain I, Torres A, Ruiz-Cabello J, Vázquez J, Hidalgo A. Programmed ‘disarming’ of the neutrophil proteome reduces the magnitude of inflammation. *Nat Immunol*. 2020;21(2):135-144.

Amann L, Masuda T, Prinz M. Mechanisms of myeloid cell entry to the healthy and diseased central nervous system. *Nat Immunol*. 2023;24(3):393-407.

Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(5):502-8.

Amarenco P, Lavallée PC, Labreuche J, Albers GW, Bornstein NM, Canhão P, Caplan LR, Donnan GA, Ferro JM, Hennerici MG, Molina C, Rothwell PM, Sissani L, Školoudík D, Steg PG, Touboul PJ, Uchiyama S, Vicaut É, Wong LK; TIAregistry.org Investigators. One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke. *N Engl J Med*. 2016;374(16):1533-42.

Antal B, McMahon LP, Sultan SF, Lithen A, Wexler DJ, Dickerson B, Ratai EM, Mujica-Parodi LR. Type 2 diabetes mellitus accelerates brain aging and cognitive decline: Complementary findings from UK Biobank and meta-analyses. *Elife*. 2022;11:e73138.

Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC Jr, Virani SS, Williams KA Sr, Yeboah J, Ziaiean B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e563-e595.

Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, Bennett DA, Schneider JA. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):934-943.

Ashby JW, Mack JJ. Endothelial Control of Cerebral Blood Flow. *Am J Pathol*. 2021;191(11):1906-1916.

Azarpazhooh MR, Avan A, Cipriano LE, Munoz DG, Sposato LA, Hachinski V. Concomitant vascular and neurodegenerative pathologies double the risk of dementia. *Alzheimers Dement*. 2018;14(2):148-156.

Azarpazhooh MR, Hachinski V. Vascular cognitive impairment: A preventable component of dementia. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:377-391.

Bathla G, Ajmera P, Mehta PM, Benson JC, Derdeyn CP, Lanzino G, Agarwal A, Brinjikji W. Advances in Acute Ischemic Stroke Treatment: Current Status and Future Directions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2023;44(7):750-758.

Battle CE, Abdul-Rahim AH, Shenkin SD, Hewitt J, Quinn TJ. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD013306.

Benveniste H, Volkow ND. β -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(17):4483-4488.

Bertram L, Tanzi RE. Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(10):768-78.

Bhat VM, Cole JW, Sorkin JD, Wozniak MA, Malarcher AM, Giles WH, Stern BJ, Kittner SJ. Dose-response relationship between cigarette smoking and risk of ischemic stroke in young women. *Stroke*. 2008;39(9):2439-43.

Bhatt N, Malik AM, Chaturvedi S. Stroke in young adults: Five new things. *Neurol Clin Pract*. 2018;8(6):501-506.

Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472-495.

Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988;19(9):1083-92.

Bowler JV. Modern concept of vascular cognitive impairment. *Br Med Bull*. 2007;83:291-305.

Boyle PA, Yu L, Leurgans SE, Wilson RS, Brookmeyer R, Schneider JA, Bennett DA. Attributable risk of Alzheimer's dementia attributed to age-related neuropathologies. *Ann Neurol*. 2019;85(1):114-124.

Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM, Donnan GA. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):70.

Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *Lancet*. 2020;396(10244):129-142.

Caniglia EC, Rojas-Saunero LP, Hilal S, Licher S, Logan R, Stricker B, Ikram MA, Swanson SA. Emulating a target trial of statin use and risk of dementia using cohort data. *Neurology*. 2020;95(10):e1322-e1332.

Cao Y, Feng Y, Xia N, Zhang J. Causal associations of particulate matter 2.5 and cardiovascular disease: A two-sample mendelian randomization study. *PLoS One*. 2024;19(4):e0301823.

Carare RO, Aldea R, Agarwal N, Bacskai BJ, Bechman I, Boche D, Bu G, Bulters D, Clemens A, Counts SE, de Leon M, Eide PK, Fossati S, Greenberg SM, Hamel E, Hawkes CA, Koronyo-Hamaoui M, Hainsworth AH, Holtzman D, Ihara M, Jefferson A, Kalara RN, Kipps CM, Kanninen KM, Leinonen V, McLaurin J, Miners S, Malm T, Nicoll JAR, Piazza F, Paul G, Rich SM, Saito S, Shih A, Scholtzova H, Snyder H, Snyder P, Thormodsson FR, van Veluw SJ, Weller RO, Werring DJ, Wilcock D, Wilson MR, Zlokovic BV, Verma A. Clearance of

interstitial fluid (ISF) and CSF (CLIC) group-part of Vascular Professional Interest Area (PIA): Cerebrovascular disease and the failure of elimination of Amyloid- β from the brain and retina with age and Alzheimer's disease-Opportunities for Therapy. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2020;12(1):e12053.

Caso JR, Pradillo JM, Hurtado O, Lorenzo P, Moro MA, Lizasoain I. Toll-like receptor 4 is involved in brain damage and inflammation after experimental stroke. *Circulation*. 2007;115(12):1599-608.

Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Cadasil. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):643-53.

Chamorro A, Amaro S, Castellanos M, Segura T, Arenillas J, Martí-Fàbregas J, Gállego J, Krupinski J, Gomis M, Cánovas D, Carné X, Deulofeu R, Román LS, Oleaga L, Torres F, Planas AM; URICO-ICTUS Investigators. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(5):453-60.

Chan KY, Wang W, Wu JJ, Liu L, Theodoratou E, Car J, Middleton L, Russ TC, Deary IJ, Campbell H, Wang W, Rudan I; Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;381(9882):2016-23.

Cipolla MJ. The cerebral circulation. In: *Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function*. 1st ed. Morgan & Claypool Life Sciences Publishers; 2009:1-59.

Cortes-Canteli M, Iadecola C. Alzheimer's Disease and Vascular Aging: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(8):942-951.

Croese T, Castellani G, Schwartz M. Immune cell compartmentalization for brain surveillance and protection. *Nat Immunol*. 2021;22(9):1083-1092.

Cuartero MI, Ballesteros I, Moraga A, Nombela F, Vivancos J, Hamilton JA, Corbí ÁL, Lizasoain I, Moro MA. N2 neutrophils, novel players in brain inflammation after stroke: modulation by the PPAR γ agonist rosiglitazone. *Stroke*. 2013;44(12):3498-508.

Cuartero MI, García-Culebras A, Torres-López C, Medina V, Fraga E, Vázquez-Reyes S, Jareño-Flores T, García-Segura JM, Lizasoain I, Moro MÁ. Post-stroke Neurogenesis: Friend or Foe? *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:657846.

Cugurra A, Mamuladze T, Rustenhoven J, Dykstra T, Beroshvili G, Greenberg ZJ, Baker W, Papadopoulos Z, Drieu A, Blackburn S, Kanamori M, Brioschi S, Herz J, Schuettpehl LG, Colonna M, Smirnov I, Kipnis J. Skull and vertebral bone marrow are myeloid cell reservoirs for the meninges and CNS parenchyma. *Science.* 2021;373(6553):eabf7844.

das Neves SP, Delivanoglou N, Ren Y, Cucuzza CS, Makuch M, Almeida F, Sanchez G, Barber MJ, Rego S, Schrader R, Faroqi AH, Thomas JL, McLean PJ, Oliveira TG, Irani SR, Piehl F, Da Mesquita S. Meningeal lymphatic function promotes oligodendrocyte survival and brain myelination. *Immunity.* 2024:S1074-7613(24)00377-7.

Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, Díez-Tejedor E, Ferro J, Martínez-Vila E, Serena J, Segura T, Cruz VT, Masjuan J, Cobo E, Secades JJ; International Citicoline Trial on acUte Stroke (ICTUS) trial investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet.* 2012;380(9839):349-57.

de Heus RAA, Tzourio C, Lee EJL, Opozda M, Vincent AD, Anstey KJ, Hofman A, Kario K, Lattanzi S, Launer LJ, Ma Y, Mahajan R, Mooijaart SP, Nagai M, Peters R, Turnbull D, Yano Y; VARIABLE BRAIN Consortium; Claassen JAHR, Tully PJ. Association Between Blood Pressure Variability With Dementia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2021;78(5):1478-1489.

Dearborn JL, Zhang Y, Qiao Y, Suri MFK, Liu L, Gottesman RF, Rawlings AM, Mosley TH, Alonso A, Knopman DS, Guallar E, Wasserman BA. Intracranial atherosclerosis and dementia: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Neurology.* 2017;88(16):1556-1563.

Degterev A, Huang Z, Boyce M, Li Y, Jagtap P, Mizushima N, Cuny GD, Mitchison TJ, Moskowitz MA, Yuan J. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. *Nat Chem Biol.* 2005;1(2):112-9.

Denorme F, Portier I, Rustad JL, Cody MJ, de Araujo CV, Hoki C, Alexander MD, Grandhi R, Dyer MR, Neal MD, Majersik JJ, Yost CC, Campbell RA. Neutrophil extracellular traps regulate ischemic stroke brain injury. *J Clin Invest.* 2022;132(10):e154225.

Dichgans M, Markus HS, Salloway S, Verkkoniemi A, Moline M, Wang Q, Posner H, Chabriat HS. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol.* 2008;7(4):310-8.

Ducroux C, Di Meglio L, Loyau S, Delbosc S, Boisseau W, Deschildre C, Ben Maacha M, Blanc R, Redjem H, Ciccio G, Smajda S, Fahed R, Michel JB, Piotin M, Salomon L, Mazighi M, Ho-Tin-Noe B, Desilles JP. Thrombus Neutrophil Extracellular Traps Content Impair tPA-Induced Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2018;49(3):754-757.

Dupré N, Drieu A, Joutel A. Pathophysiology of cerebral small vessel disease: a journey through recent discoveries. *J Clin Invest.* 2024;134(10):e172841.

Durán-Laforet V, Peña-Martínez C, García-Culebras A, Alzamora L, Moro MA, Lizasoain I. Pathophysiological and pharmacological relevance of TLR4 in peripheral immune cells after stroke. *Pharmacol Ther.* 2021a Dec;228:107933.

Durán-Laforet V, Peña-Martínez C, García-Culebras A, Cuartero MI, Lo EH, Moro MÁ, Lizasoain I. Role of TLR4 in Neutrophil Dynamics and Functions: Contribution to Stroke Pathophysiology. *Front Immunol.* 2021b;12:757872.

Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, Lutsep HL, Miller E, Sacco RL; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke.* 2009;40(6):2276-93.

eClinicalMedicine. The rising global burden of stroke. *EClinicalMedicine*. 2023;59:102028.

Ekker MS, Verhoeven JI, Vaartjes I, van Nieuwenhuizen KM, Klijn CJM, de Leeuw FE. Stroke incidence in young adults according to age, subtype, sex, and time trends. *Neurology*. 2019;92(21):e2444-e2454.

Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364(9):829-841.

Endres M, Moro MA, Nolte CH, Dames C, Buckwalter MS, Meisel A. Immune Pathways in Etiology, Acute Phase, and Chronic Sequelae of Ischemic Stroke. *Circ Res*. 2022;130(8):1167-1186.

Esiri MM, Nagy Z, Smith MZ, Barnetson L, Smith AD. Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of Alzheimer's disease. *Lancet*. 1999;354(9182):919-20.

Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud. Actualización 2024. Ministerio de Sanidad. Junio de 2024. https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/ictus/docs/Estrategia_Ictus_SNS_Actualizacion_2024-Pendiente_de_NIPO.pdf

European Medicines Agency. (2024). Metalyse-H-C-306-II-0070-G: EPAR - Assessment report - Variation. Reference Number: EMA/37096/2024.

Eze-Nliam C, Fugar S, Generoso G, Heard DG, Hiremath S, Ho JE, Kalani R, Kazi DS, Ko D, Levine DA, Liu J, Ma J, Magnani JW, Michos ED, Mussolino ME, Navaneethan SD, Parikh NI, Poudel R, Rezk-Hanna M, Roth GA, Shah NS, St-Onge MP, Thacker EL, Virani SS, Voeks JH, Wang NY, Wong ND, Wong SS, Yaffe K, Martin SS; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):e93-e621.

Fan J, Li X, Yu X, Liu Z, Jiang Y, Fang Y, Zong M, Suo C, Man Q, Xiong L. Global Burden, Risk Factor Analysis, and Prediction Study of Ischemic Stroke, 1990-2030. *Neurology*. 2023;101(2):e137-e150.

Faraco G, Sugiyama Y, Lane D, Garcia-Bonilla L, Chang H, Santisteban MM, Racchumi G, Murphy M, Van Rooijen N, Anrather J, Iadecola C. Perivascular macrophages mediate the neurovascular and cognitive dysfunction associated with hypertension. *J Clin Invest.* 2016;126(12):4674-4689.

Faraco G, Brea D, Garcia-Bonilla L, Wang G, Racchumi G, Chang H, Buendia I, Santisteban MM, Segarra SG, Koizumi K, Sugiyama Y, Murphy M, Voss H, Anrather J, Iadecola C. Dietary salt promotes neurovascular and cognitive dysfunction through a gut-initiated TH17 response. *Nat Neurosci.* 2018;21(2):240-249.

Faraco G, Hochrainer K, Segarra SG, Schaeffer S, Santisteban MM, Menon A, Jiang H, Holtzman DM, Anrather J, Iadecola C. Dietary salt promotes cognitive impairment through tau phosphorylation. *Nature.* 2019;574(7780):686-690.

Farooq MU, Min J, Goshgarian C, Gorelick PB. Pharmacotherapy for Vascular Cognitive Impairment. *CNS Drugs.* 2017;31(9):759-776.

Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, Fisher M, Pandian J, Lindsay P. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke.* 2022;17(1):18-29.

Fernández G, Moraga A, Cuartero MI, García-Culebras A, Peña-Martínez C, Pradillo JM, Hernández-Jiménez M, Sacristán S, Ayuso MI, Gonzalo-Gobernado R, Fernández-López D, Martín ME, Moro MA, González VM, Lizasoain I. TLR4-Binding DNA Aptamers Show a Protective Effect against Acute Stroke in Animal Models. *Mol Ther.* 2018;26(8):2047-2059.

Ferriero DM. Neonatal brain injury. *N Engl J Med.* 2004;351(19):1985-95.

Fisher M, Savitz SI. Pharmacological brain cytoprotection in acute ischaemic stroke - renewed hope in the reperfusion era. *Nat Rev Neurol.* 2022;18(4):193-202.

Fotuhi M, Hachinski V, Whitehouse PJ. Changing perspectives regarding late-life dementia. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(12):649-58.

Fraga E, Medina V, Cuartero MI, García-Culebras A, Bravo-Ferrer I, Hernández-Jiménez M, Garcia-Segura JM, Hurtado O, Pradillo JM, Lizasoain I, Moro MÁ. Defective hippocampal neurogenesis underlies cognitive impairment by carotid stenosis-induced cerebral hypoperfusion in mice. *Front Cell Neurosci.* 2023;17:1219847.

Fu Y, Wang A, Tang R, et al. Sublingual Edaravone Dexborneol for the Treatment of Acute Ischemic Stroke: The TASTE-SL Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2024;81(4):319–326.

García-Culebras A, Palma-Tortosa S, Moraga A, García-Yébenes I, Durán-Laforet V, Cuartero MI, de la Parra J, Barrios-Muñoz AL, Díaz-Guzmán J, Pradillo JM, Moro MA, Lizasoain I. Toll-Like Receptor 4 Mediates Hemorrhagic Transformation After Delayed Tissue Plasminogen Activator Administration in In Situ Thromboembolic Stroke. *Stroke.* 2017;48(6):1695-1699.

García-Culebras A, Durán-Laforet V, Peña-Martínez C, Ballesteros I, Pradillo JM, Díaz-Guzmán J, Lizasoain I, Moro MA. Myeloid cells as therapeutic targets in neuroinflammation after stroke: Specific roles of neutrophils and neutrophil-platelet interactions. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018;38(12):2150-2164.

García-Culebras A, Durán-Laforet V, Peña-Martínez C, Moraga A, Ballesteros I, Cuartero MI, de la Parra J, Palma-Tortosa S, Hidalgo A, Corbí AL, Moro MA, Lizasoain I. Role of TLR4 (Toll-Like Receptor 4) in N1/N2 Neutrophil Programming After Stroke. *Stroke.* 2019;50(10):2922-2932.

García-Culebras A, Cuartero MI, Peña-Martínez C, Moraga A, Vázquez-Reyes S, de Castro-Millán FJ, Cortes-Canteli M, Lizasoain I, Moro MÁ. Myeloid cells in vascular dementia and Alzheimer's disease: Possible therapeutic targets? *Br J Pharmacol.* 2024;181(6):777-798.

Gardener H, Sacco RL, Rundek T, Battistella V, Cheung YK, Elkind MSV. Race and Ethnic Disparities in Stroke Incidence in the Northern Manhattan Study. *Stroke.* 2020;51(4):1064-1069.

GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795-820.

Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;120(3):885-90.

Goldstein LB, Seshadri S, Sacco RL. Risk factors and prevention. In: Grotta, J. C., Albers, G. W., Broderick, J. P., Kasner, S. E., Lo, E. H., Sacco, R. L., Wong, L. K. S., & Day, A. L. (Eds.). (2022). *Stroke: Pathophysiology, diagnosis, and management* (7th ed.). Elsevier, pp. 187-206.

Gonzales NR, Grotta JC. "Pharmacologic Modification of Acute Cerebral Ischemia". In "Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management", James C. Grotta, Gregory W Albers, Joseph P Broderick, Arthur L. Day, Scott E. Kasner, Eng H. Lo, Ralph L. Sacco, Lawrence K.S. Wong., eds. 7th edition, 2022, Elsevier. Pp. 831-851.

Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC, Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Sellke FW, Seshadri S; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672-713.

Guan Y, Ebrahimzadeh SA, Cheng CH, Chen W, Leung T, Bigornia S, Palacios N, Garelnabi MO, Scott T, Bhadelia R, Tucker KL, Koo BB; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of Diabetes and Hypertension With Brain Structural Integrity and Cognition in the Boston Puerto Rican Health Study Cohort. *Neurology*. 2022;98(15):e1534-e1544.

Gustavsson AM, van Westen D, Stomrud E, Engström G, Nägga K, Hansson O. Midlife Atherosclerosis and Development of Alzheimer or Vascular Dementia. *Ann Neurol*. 2020;87(1):52-62.

Hablitz LM, Nedergaard M. The glymphatic system. *Curr Biol*. 2021;31(20):R1371-R1375.

Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet*. 1974;2(7874):207-10.

Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. *Arch Neurol*. 1987;44(1):21-3.

Hachinski V, Einhäupl K, Ganten D, Alladi S, Brayne C, Stephan BCM, Sweeney MD, Zlokovic B, Iturria-Medina Y, Iadecola C, Nishimura N, Schaffer CB, Whitehead SN, Black SE, Østergaard L, Wardlaw J, Greenberg S, Friberg L, Norrving B, Rowe B, Joannette Y, Hacke W, Kuller L, Dichgans M, Endres M, Khachaturian ZS. Preventing dementia by preventing stroke: The Berlin Manifesto. *Alzheimers Dement*. 2019;15(7):961-984.

Hachinski V, Avan A. From Dementia to Eumentia: A New Approach to Dementia Prevention. *Neuroepidemiology*. 2022;56(3):151-156.

Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317-29.

Herisson F, Frodermann V, Courties G, Rohde D, Sun Y, Vandoorne K, Wojtkiewicz GR, Masson GS, Vinegoni C, Kim J, Kim DE, Weissleder R, Swirski FK, Moskowitz MA, Nahrendorf M. Direct vascular channels connect skull bone marrow and the brain surface enabling myeloid cell migration. *Nat Neurosci*. 2018;21(9):1209-1217.

Hernández-Jiménez M, Martín-Vílchez S, Ochoa D, Mejía-Abril G, Román M, Camargo-Mamani P, Luquero-Bueno S, Jilma B, Moro MA, Fernández G, Piñeiro D, Ribó M, González VM, Lizasoain I, Abad-Santos F. First-in-human phase I clinical trial of a TLR4-binding DNA aptamer, ApTOLL: Safety and pharmacokinetics in healthy volunteers. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2022;28:124-135.

Hernández-Jiménez M, Abad-Santos F, Cotgreave I, Gallego J, Jilma B, Flores A, Jovin TG, Vivancos J, Hernández-Pérez M, Molina CA, Montaner J, Casariego J, Dalsgaard M, Liebeskind DS, Cobo E, Castellanos M, Portela PC, Masjuán J, Moniche F, Tembl JI, Terceño Izaga M, Arenillas JF, Callejas P, Olivot JM, Calviere L, Henon H, Mazighi M, Piñeiro D, Pugliese M, González VM, Moro MA, Garcia-Tornel A, Lizasoain I, Ribo M. Safety and Efficacy of ApTOLL in Patients With Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Treatment: A Phase 1/2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2023;80(8):779-788.

His W. Über ein perivascularäres Canalsystem in den nervösen Centralorganen und über dessen Beziehungen zum Lymphsystem. *Z wiss Zool* 1865;15:127-141

Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slieter AJ, van Harskamp F, van Duijn CN, Van Broeckhoven C, Grobbee DE. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet*. 1997;349(9046):151-4.

Holler N, Zaru R, Micheau O, Thome M, Attinger A, Valitutti S, Bodmer JL, Schneider P, Seed B, Tschopp J. Fas triggers an alternative, caspase-8-independent

cell death pathway using the kinase RIP as effector molecule. *Nat Immunol.* 2000;1(6):489-95.

Howard G. Sherman Lecture: Are We Aiming at the Correct Targets to Reduce Disparities in Stroke Mortality? Celebration, Reflection, and Redirection. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(7):e031309.

Hughes D, Judge C, Murphy R, Loughlin E, Costello M, Whiteley W, Bosch J, O'Donnell MJ, Canavan M. Association of Blood Pressure Lowering With Incident Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2020;323(19):1934-1944.

Hurtado O, Lizasoain I, Moro MÁ. Neuroprotection and recovery: recent data at the bench on citicoline. *Stroke.* 2011;42(1 Suppl):S33-5.

Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat Med.* 2011;17(7):796-808.

Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron.* 2013;80(4):844-66.

Iadecola C. Vascular and Metabolic Factors in Alzheimer's Disease and Related Dementias: Introduction. *Cell Mol Neurobiol.* 2016;36(2):151-4.

Iadecola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron.* 2017;96(1):17-42.

Iadecola C, Duering M, Hachinski V, Joutel A, Pendlebury ST, Schneider JA, Dichgans M. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(25):3326-3344.

Iadecola C, Gottesman RF. Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension. *Circ Res.* 2019;124(7):1025-1044.

Iadecola C, Buckwalter MS, Anrather J. Immune responses to stroke: mechanisms, modulation, and therapeutic potential. *J Clin Invest.* 2020;130(6):2777-2788.

Iadecola C, Smith EE, Anrather J, Gu C, Mishra A, Misra S, Perez-Pinzon MA, Shih AY, Sorond FA, van Veluw SJ, Wellington CL; American Heart Association Stroke Council Council on Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology Council on Cardiovascular Radiology and Intervention Council on Hypertension

Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. The Neurovasculome: Key Roles in Brain Health and Cognitive Impairment: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2023;54(6):e251-e271.

Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, Benveniste H, Vates GE, Deane R, Goldman SA, Nagelhus EA, Nedergaard M. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012;4(147):147ra111.

Ineichen BV, Okar SV, Proulx ST, Engelhardt B, Lassmann H, Reich DS. Perivascular spaces and their role in neuroinflammation. *Neuron*. 2022;110(21):3566-3581.

Inoue Y, Shue F, Bu G, Kanekiyo T. Pathophysiology and probable etiology of cerebral small vessel disease in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2023;18(1):46.

Instituto Nacional de Estadística 2023. Estadística de Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2023. Datos provisionales 26 de junio de 2024. <https://www.ine.es/dyngs/Prensa/es/pEDCM2023.htm>

Jellinger KA. Morphologic diagnosis of “vascular dementia” - a critical update. *J Neurol Sci*. 2008;270(1-2):1-12.

Jia QF, Yang HX, Zhuang NN, Yin XY, Zhu ZH, Yuan Y, Yin XL, Wang Y, Cheung EFC, Chan RCK, Hui L. The role of lipoprotein profile in depression and cognitive performance: a network analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):20704.

Kalaria RN. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2016;131(5):659-85.

Kalaria RN, Akinyemi RO, Paddick SM, Ihara M. Current perspectives on prevention of vascular cognitive impairment and promotion of vascular brain health. *Expert Rev Neurother*. 2024;24(1):25-44.

Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):782-92.

Kelly-Hayes M, Beiser A, Kase CS, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2003;12(3):119-26.

Kipnis J. The anatomy of brainwashing. *Science.* 2024;385(6707):368-370.

Kivipelto M, Mangialasche F, Anstey KJ. Pivotal points in the science of dementia risk reduction. *Lancet.* 2024;404(10452):501-503.

Kress BT, Iliff JJ, Xia M, Wang M, Wei HS, Zeppenfeld D, Xie L, Kang H, Xu Q, Liew JA, Plog BA, Ding F, Deane R, Nedergaard M. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol.* 2014;76(6):845-61.

Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020;396(10248):413-446.

Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S, Ames D, Banerjee S, Burns A, Brayne C, Fox NC, Ferri CP, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Nakasujja N, Rockwood K, Samus Q, Shirai K, Singh-Manoux A, Schneider LS, Walsh S, Yao Y, Sommerlad A, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet.* 2024;404(10452):572-628.

Lo JW, Crawford JD, Desmond DW, Godefroy O, Jokinen H, Mahinrad S, Bae HJ, Lim JS, Köhler S, Douven E, Staals J, Chen C, Xu X, Chong EJ, Akinyemi RO, Kalaria RN, Ogunniyi A, Barbay M, Roussel M, Lee BC, Srikanth VK, Moran C, Kandiah N, Chander RJ, Sabayan B, Jukema JW, Melkas S, Erkinjuntti T, Brodaty H, Bordet R, Bombois S, Hénon H, Lipnicki DM, Kochan NA, Sachdev PS; Stroke and Cognition (STROKOG) Collaboration. Profile of and risk factors for poststroke cognitive impairment in diverse ethnoregional groups. *Neurology.* 2019;93(24):e2257-e2271.

Lohela TJ, Lilius TO, Nedergaard M. The glymphatic system: implications for drugs for central nervous system diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(10):763-779.

Longden TA, Dabertrand F, Koide M, Gonzales AL, Tykocki NR, Brayden JE, Hill-Eubanks D, Nelson MT. Capillary K⁺-sensing initiates retrograde hyperpolarization to increase local cerebral blood flow. *Nat Neurosci*. 2017;20(5):717-726.

Maaijwee NA, Rutten-Jacobs LC, Arntz RM, Schaapsmeeders P, Schoonderwaldt HC, van Dijk EJ, de Leeuw FE. Long-term increased risk of unemployment after young stroke: a long-term follow-up study. *Neurology*. 2014;83(13):1132-8.

Maguida G, Shuaib A. Collateral Circulation in Ischemic Stroke: An Updated Review. *J Stroke*. 2023;25(2):179-198.

Maharajni P, Caretti V, Moro MA, McCullough LD. Role of the Meningeal Lymphatics in Stroke. *Stroke*. 2023;54(6):1670-1673.

Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(3):353-61.

Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, Baker-Smith CM, Barone Gibbs B, Beaton AZ, Boehme AK, Commodore-Mensah Y, Currie ME, Elkind MSV, Evenson KR, Generoso G, Heard DG, Hiremath S, Johansen MC, Kalani R, Kazi DS, Ko D, Liu J, Magnani JW, Michos ED, Mussolino ME, Navaneethan SD, Parikh NI, Perman SM, Poudel R, Rezk-Hanna M, Roth GA, Shah NS, St-Onge MP, Thacker EL, Tsao CW, Urbut SM, Van Spall HGC, Voeks JH, Wang NY, Wong ND, Wong SS, Yaffe K, Palaniappan LP; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation*. 2024;149(8):e347-e913.

Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82(12):4245-9.

Mastorakos P, McGavern D. The anatomy and immunology of vasculature in the central nervous system. *Sci Immunol*. 2019;4(37):eaav0492.

McCullough LD, Moro MA. Translational Interdisciplinary Science-Immune Cell Niches: Possible Targets for Stroke Therapy? *Stroke*. 2021;52(11):3692-3695.

McGrath ER, Beiser AS, O'Donnell A, Himali JJ, Pase MP, Satizabal CL, Seshadri S. Determining Vascular Risk Factors for Dementia and Dementia Risk Prediction Across Mid- to Later Life: The Framingham Heart Study. *Neurology*. 2022;99(2):e142-e153.

McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(1):CD003160.

Meng X, Li S, Dai H, Lu G, Wang W, Che F, Geng Y, Sun M, Li X, Li H, Wang Y. Tenecteplase vs Alteplase for Patients With Acute Ischemic Stroke: The ORIGINAL Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024 Sep 12:e2414721. doi: 10.1001/jama.2024.14721.

Mestre H, Du T, Sweeney AM, Liu G, Samson AJ, Peng W, Mortensen KN, Stæger FF, Bork PAR, Bashford L, Toro ER, Tithof J, Kelley DH, Thomas JH, Hjorth PG, Martens EA, Mehta RI, Solis O, Blinder P, Kleinfeld D, Hirase H, Mori Y, Nedergaard M. Cerebrospinal fluid influx drives acute ischemic tissue swelling. *Science*. 2020a;367(6483):eaax7171.

Mestre H, Mori Y, Nedergaard M. The Brain's Glymphatic System: Current Controversies. *Trends Neurosci*. 2020b;43(7):458-466.

Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1353:60-71.

Moro MA, Russel RJ, Celtek S, Lizasoain I, Su Y, Darley-USmar VM, Radomski MW, Moncada S. cGMP mediates the vascular and platelet actions of nitric oxide: confirmation using an inhibitor of the soluble guanylyl cyclase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(4):1480-5.

Moro MA, Cárdenas A, Hurtado O, Leza JC, Lizasoain I. Role of nitric oxide after brain ischaemia. *Cell Calcium*. 2004;36(3-4):265-75.

Moro MA, Lizasoain I, Vivancos J. "Farmacología de la enfermedad de Alzheimer y de la enfermedad cerebrovascular. Fármacos estimulantes y nootropos". En "Velázquez. Farmacología básica y clínica", eds. Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Portolés A., Editorial Médica Panamericana, 20^a edición, 2024, en prensa.

Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron*. 2010;67(2):181-98.

Munji RN, Soung AL, Weiner GA, Sohet F, Semple BD, Trivedi A, Gimlin K, Kotoda M, Korai M, Aydin S, Batugal A, Cabangcala AC, Schupp PG, Oldham MC, Hashimoto T, Noble-Haeusslein LJ, Daneman R. Profiling the mouse brain endothelial transcriptome in health and disease models reveals a core blood-brain barrier dysfunction module. *Nat Neurosci*. 2019;22(11):1892-1902.

National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581-7.

Nordestgaard LT, Christoffersen M, Afzal S, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Frikke-Schmidt R. Triglycerides as a Shared Risk Factor between Dementia and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Study of 125 727 Individuals. *Clin Chem*. 2021;67(1):245-255.

Nørgaard CH, Friedrich S, Hansen CT, Gerds T, Ballard C, Møller DV, Knudsen LB, Kvist K, Zinman B, Holm E, Torp-Pedersen C, Mørch LS. Treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and incidence of dementia: Data from pooled double-blind randomized controlled trials and nationwide disease and prescription registers. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2022;8(1):e12268.

Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nat Med*. 2013;19(12):1584-96.

Ohtani R, Nirengi S, Nakamura M, Murase N, Sainouchi M, Kuwata Y, Takata M, Masuda Y, Kotani K, Sakane N. High-Density Lipoprotein Subclasses and Mild Cognitive Impairment: Study of Outcome and aPolipoproteins in Dementia (STOP-Dementia)1. *J Alzheimers Dis*. 2018;66(1):289-296.

Olmastroni E, Molari G, De Beni N, Colpani O, Galimberti F, Gazzotti M, Zambon A, Catapano AL, Casula M. Statin use and risk of dementia or Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(5):804-814.

Pacholko A, Iadecola C. Hypertension, Neurodegeneration, and Cognitive Decline. *Hypertension*. 2024;81(5):991-1007.

Peña-Martínez C, Durán-Laforet V, García-Culebras A, Ostos F, Hernández-Jiménez M, Bravo-Ferrer I, Pérez-Ruiz A, Ballenilla F, Díaz-Guzmán J, Pradillo JM, Lizasoain I, Moro MA. Pharmacological Modulation of Neutrophil Extracellular Traps Reverses Thrombotic Stroke tPA (Tissue-Type Plasminogen Activator) Resistance. *Stroke*. 2019;50(11):3228-3237.

Peters R, Xu Y, Fitzgerald O, Aung HL, Beckett N, Bulpitt C, Chalmers J, Forette F, Gong J, Harris K, Humburg P, Matthews FE, Staessen JA, Thijs L, Tzourio C, Warwick J, Woodward M, Anderson CS; Dementia rIsk REduCTION (DIRECT) collaboration. Blood pressure lowering and prevention of dementia: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(48):4980-4990.

Power MC, Rawlings A, Sharrett AR, Bandeen-Roche K, Coresh J, Ballantyne CM, Pokharel Y, Michos ED, Penman A, Alonso A, Knopman D, Mosley TH, Gottesman RF. Association of midlife lipids with 20-year cognitive change: A cohort study. *Alzheimers Dement*. 2018;14(2):167-177.

Puyal J, Vaslin A, Mottier V, Clarke PG. Postischemic treatment of neonatal cerebral ischemia should target autophagy. *Ann Neurol*. 2009;66(3):378-89.

Rajendram P, Ikram A, Fisher M. Combined Therapeutics: Future Opportunities for Co-therapy with Thrombectomy. *Neurotherapeutics*. 2023;20(3):693-704.

Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):1016-1024.

Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. Fluid transport in the brain. *Physiol Rev*. 2022;102(2):1025-1151.

Rensma SP, van Sloten TT, Houben AJHM, Köhler S, van Boxtel MPJ, Berendschot TTJM, Jansen JFA, Verhey FRJ, Kroon AA, Koster A, Backes WH, Schaper N, Dinant GJ, Schalkwijk CG, Henry RMA, Wolfs EML, van Heumen MJA, Schram MT, Stehouwer CDA. Microvascular Dysfunction Is Associated With Worse Cognitive Performance: The Maastricht Study. *Hypertension*. 2020;75(1):237-245.

Ribera A, Vela E, García-Altés A, Clèries M, Abilleira S. Trends in healthcare resource use and expenditure before and after ischaemic stroke. A population-based study. *Neurologia (Engl Ed)*. 2022;37(1):21-30.

Rocha M, Jovin TG. Fast Versus Slow Progressors of Infarct Growth in Large Vessel Occlusion Stroke: Clinical and Research Implications. *Stroke*. 2017;48(9):2621-2627.

Román G. Vascular dementia: a historical background. *Int Psychogeriatr*. 2003;15 Suppl 1:11-3.

Román GC, Kalaria RN. Vascular determinants of cholinergic deficits in Alzheimer disease and vascular dementia. *Neurobiol Aging*. 2006;27(12):1769-85.

Rustenhoven J, Kipnis J. Brain borders at the central stage of neuroimmunology. *Nature*. 2022;612(7940):417-429.

Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-89.

Santisteban MM, Schaeffer S, Anfray A, Faraco G, Brea D, Wang G, Sobanko MJ, Sciortino R, Racchumi G, Waisman A, Park L, Anrather J, Iadecola C. Meningeal interleukin-17-producing T cells mediate cognitive impairment in a mouse model of salt-sensitive hypertension. *Nat Neurosci*. 2024;27(1):63-77.

Schaeffer S, Iadecola C. Revisiting the neurovascular unit. *Nat Neurosci*. 2021;24(9):1198-1209.

Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F. Vascular risk factors in dementia. *J Neurol*. 2000;247(2):81-7.

Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennett DA. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2009;66(2):200-8.

Seshadri S, Caunca MR, Rundek T. “Vascular Dementia and Cognitive Impairment”. In In “Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management”, James C. Grotta , Gregory W Albers, Joseph P Broderick, Arthur L. Day, Scott E. Kasner, Eng H. Lo, Ralph L. Sacco, Lawrence K.S. Wong., eds. 7th edition, 2022, Elsevier. pp. 221-236.

Shokri-Kojori E, Wang GJ, Wiers CE, Demiral SB, Guo M, Kim SW, Lindgren E, Ramirez V, Zehra A, Freeman C, Miller G, Manza P, Srivastava T, De Santi S, Tomasi D,

Skrobot OA, O’Brien J, Black S, Chen C, DeCarli C, Erkinjuntti T, Ford GA, Kalaria RN, Pantoni L, Pasquier F, Roman GC, Wallin A, Sachdev P, Skoog I; VICESS group; Ben-Shlomo Y, Passmore AP, Love S, Kehoe PG. The Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement.* 2017;13(6):624-633.

Skrobot OA, Black SE, Chen C, DeCarli C, Erkinjuntti T, Ford GA, Kalaria RN, O’Brien J, Pantoni L, Pasquier F, Roman GC, Wallin A, Sachdev P, Skoog I; VICESS group; Ben-Shlomo Y, Passmore AP, Love S, Kehoe PG. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement.* 2018;14(3):280-292.

Sreeramkumar V, Adrover JM, Ballesteros I, Cuartero MI, Rossaint J, Bilbao I, Nacher M, Pitaval C, Radovanovic I, Fukui Y, McEver RP, Filippi MD, Lizasoain I, Ruiz-Cabello J, Zarbock A, Moro MA, Hidalgo A. Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation. *Science.* 2014;346(6214):1234-8.

Stroke Service Tracker, Stroke Action Plan for Europe 2018-2030 (SAP-E), European Stroke Organization, <https://actionplan.eso-stroke.org/stroke-service-tracker-2>

Sweeney MD, Kisler K, Montagne A, Toga AW, Zlokovic BV. The role of brain vasculature in neurodegenerative disorders. *Nat Neurosci.* 2018;21(10):1318-1331.

Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol Rev.* 2019;99(1):21-78.

Tang B, Sjölander A, Wastesson JW, Maura G, Blotiere PO, Szilcz M, Mak JKL, Qin C, Alvarsson M, Religa D, Johnell K, Hägg S. Comparative effectiveness

of glucagon-like peptide-1 agonists, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, and sulfonylureas on the risk of dementia in older individuals with type 2 diabetes in Sweden: an emulated trial study. *EClinicalMedicine* 2024;73: 102689.

Tang H, Shao H, Shaaban CE, Yang K, Brown J, Anton S, Wu Y, Bress A, Donahoo WT, DeKosky ST, Bian J, Guo J. Newer glucose-lowering drugs and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71(7):2096-2106.

Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, Glodzik L, Butler T, Fieremans E, Axel L, Rusinek H, Nicholson C, Zlokovic BV, Frangione B, Blennow K, Ménard J, Zetterberg H, Wisniewski T, de Leon MJ. Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(8):457-70.

Terreros-Roncal J, Moreno-Jiménez EP, Flor-García M, Rodríguez-Moreno CB, Trincherro MF, Cafini F, Rábano A, Llorens-Martín M. Impact of neurodegenerative diseases on human adult hippocampal neurogenesis. *Science.* 2021;374(6571):1106-1113.

Tiedt S, Buchan AM, Dichgans M, Lizasoain I, Moro MA, Lo EH. The neurovascular unit and systemic biology in stroke - implications for translation and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2022;18(10):597-612.

Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide: recent advances. *Pharmacol Rev.* 2009;61(1):62-97.

Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci.* 1970;11(3):205-42.

Torres-López C, Cuartero MI, García-Culebras A, de la Parra J, Fernández-Valle ME, Benito M, Vázquez-Reyes S, Jareño-Flores T, de Castro-Millán FJ, Hurtado O, Buckwalter MS, García-Segura JM, Lizasoain I, Moro MA. Ipsilesional Hippocampal GABA Is Elevated and Correlates With Cognitive Impairment and Maladaptive Neurogenesis After Cortical Stroke in Mice. *Stroke.* 2023;54(10):2652-2665.

Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, Baker-Smith CM, Beaton AZ, Boehme AK, Buxton AE, Commodore-Mensah Y, Elkind MSV, Evenson KR,

Tsivgoulis G, Katsanos AH, Sandset EC, Turc G, Nguyen TN, Bivard A, Fischer U, Khatri P. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: current status and future perspectives. *Lancet Neurol.* 2023;22(5):418-429.

Tuo QZ, Zhang ST, Lei P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications. *Med Res Rev.* 2022;42(1):259-305.

Twells LK, Harris Walsh K, Blackmore A, Adey T, Donnan J, Peddle J, Ryan D, Farrell A, Nguyen H, Gao Z, Pace D. Nonsurgical weight loss interventions: A systematic review of systematic reviews and meta-analyses. *Obes Rev.* 2021;22(11):e13320.

Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, Prodan CI, Sorond F, Merkely B, Csiszar A. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(10):639-654.

van Middelaar T, Argillander TE, Schreuder F, Deinum J, Richard E, Klijn CJM. Effect of antihypertensive medication on cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2018;49:1531–3

Venkat P, Chopp M, Zacharek A, Cui C, Zhang L, Li Q, Lu M, Zhang T, Liu A, Chen J. White matter damage and glymphatic dysfunction in a model of vascular dementia in rats with no prior vascular pathologies. *Neurobiol Aging.* 2017;50:96-106.

Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke.* 2020;51(8):2418-2427.

Wälchli T, Ghobrial M, Schwab M, Takada S, Zhong H, Suntharalingham S, Vetiska S, Gonzalez DR, Wu R, Rehrauer H, Dinesh A, Yu K, Chen ELY, Bisschop J, Farnhammer F, Mansur A, Kalucka J, Tirosh I, Regli L, Schaller K, Frei K, Ketela T, Bernstein M, Kongkham P, Carmeliet P, Valiante T, Dirks PB, Suva ML, Zadeh G, Tabar V, Schlapbach R, Jackson HW, De Bock K, Fish JE, Monnier PP, Bader GD, Radovanovic I. Single-cell atlas of the human brain vasculature across development, adulthood and disease. *Nature.* 2024;632(8025):603-613.

Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol.* 2019;18:684–96.

Wardlaw JM, Benveniste H, Nedergaard M, Zlokovic BV, Mestre H, Lee H, Doubal FN, Brown R, Ramirez J, MacIntosh BJ, Tannenbaum A, Ballerini L, Rungta RL, Boido D, Sweeney M, Montagne A, Charpak S, Joutel A, Smith KJ, Black SE; colleagues from the Fondation Leducq Transatlantic Network of Excellence on the Role of the Perivascular Space in Cerebral Small Vessel Disease. Perivascular spaces in the brain: anatomy, physiology and pathology. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(3):137-153.

Wardlaw JM, Benveniste H, Williams A. Cerebral Vascular Dysfunctions Detected in Human Small Vessel Disease and Implications for Preclinical Studies. *Annu Rev Physiol*. 2022;84:409-434.

Wardlaw JM, Woodhouse LJ, Mhlanga II, Oatey K, Heye AK, Bamford J, Cvoro V, Doubal FN, England T, Hassan A, Montgomery A, O'Brien JT, Roffe C, Sprigg N, Werring DJ, Bath PM; Lacunar Intervention Trial-2 (LACI-2) Investigator Group. Isosorbide Mononitrate and Cilostazol Treatment in Patients With Symptomatic Cerebral Small Vessel Disease: The Lacunar Intervention Trial-2 (LACI-2) Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2023;80(7):682-692.

Wee J, Sukdom S, Bhat S, Marklund M, Peiris NJ, Hoyos CM, Patel S, Naismith SL, Dwivedi G, Misra A. The relationship between midlife dyslipidemia and lifetime incidence of dementia: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2023;15(1):e12395.

Widimsky P, Snyder K, Sulzenko J, Hopkins LN, Stetkarova I. Acute ischaemic stroke: recent advances in reperfusion treatment. *Eur Heart J*. 2023;44(14):1205-1215.

Wu CY, Iskander C, Wang C, Xiong LY, Shah BR, Edwards JD, Kapral MK, Herrmann N, Lanctôt KL, Masellis M, Swartz RH, Cogo-Moreira H, MacIntosh BJ, Rabin JS, Black SE, Saskin R, Swardfager W. Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors With Time to Dementia: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2023;46(2):297-304.

Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373-7.

Xiong Y, Wakhloo AK, Fisher M. Advances in Acute Ischemic Stroke Therapy. *Circ Res*. 2022;130(8):1230-1251.

Yang T., Guo R., Ofengeim D., Hwang J.-Y., Zukin R.S., Chen J., Zhang F. “Molecular and cellular mechanisms of ischemia-induced neuronal death”. In “Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management”, James C. Grotta, Gregory W Albers, Joseph P Broderick, Arthur L. Day, Scott E. Kasner, Eng H. Lo, Ralph L. Sacco, Lawrence K.S. Wong., eds. 7th edition, 2022, Elsevier. pp. 57-73.

Yang Z, Wang H, Edwards D, Ding C, Yan L, Brayne C, Mant J. Association of blood lipids, atherosclerosis and statin use with dementia and cognitive impairment after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2020;57:100962.

Zhu J, Mo J, Liu K, Chen Q, Li Z, He Y, Chang Y, Lin C, Yu M, Xu Y, Tan X, Huang K, Pan S. Glymphatic System Impairment Contributes to the Formation of Brain Edema After Ischemic Stroke. *Stroke.* 2024;55(5):1393-1404.

Zlokovic BV, Apuzzo ML. Strategies to circumvent vascular barriers of the central nervous system. *Neurosurgery.* 1998;43(4):877-8.

**CONTESTACIÓN DE LA
EXCMA. SRA. DÑA. MERCEDES SALAICES SÁNCHEZ**

Excmo. Sr. Presidente,
Excmas. y Excmos. Señoras y Señores Académicos
Autoridades
Familia de la Dra. Moro
Señoras y Señores,

Como miembro de esta Real Academia Nacional de Farmacia, agradezco a la Junta de Gobierno de esta Real Institución que me haya propuesto para contestar al discurso de ingreso como Académica de Número, de la Doctora María de los Ángeles Moro, Catedrática de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Me resulta especialmente gratificante este cometido pues, aunque su brillante personalidad y logros científicos y académicos son de sobra conocidos por los aquí presentes, este acto me permite resaltar algunos de los méritos que avalan su trayectoria profesional.

Conozco, respeto y admiro a esta investigadora excepcional desde hace años y tengo la suerte de que ella me haya distinguido también con su amistad. Así, permítanme que comience esta presentación con el relato de cómo y cuando conocí a la Dra. Moro. En 1987, hacía poco que yo había obtenido mi plaza de Profesora Titular en el Dpto. de Farmacología de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), departamento en el que por aquel entonces éramos muy pocos profesores. Entre ellos, el Profesor Antonio García, al que me encontré una mañana en el pasillo y me comentó, muy orgulloso, que había fichado a una Licenciada en Farmacia con Premio Extraordinario, para realizar la tesis doctoral en su laboratorio. Algo de envidia me dio, pues en aquellos momentos en mi laboratorio teníamos dificultades para encontrar doctorandos con brillantes expedientes, como el que ella tenía, que les permitieran fácilmente obtener una beca. También pensé, bueno será la típica “cerebrita” que no habla con nadie, que va a lo suyo, que no ayuda a nadie y que finalmente causa problemas de convivencia en el laboratorio, como había ocurrido en otras ocasiones. Sin embargo, en cuanto la conocí comprobé que sus cualidades personales eran mucho más extraordinarias que sus también extraordinarias capacidades intelectuales. Además de realizar su trabajo de tesis en el L1, siempre estaba dispuesta a ayudar, a congeniar e incluso a confabular, con los doctorandos del alejado (por muchos motivos) L4, que dirigíamos el Profesor Jesús Marín y yo misma. Desde entonces y, a pesar de los diez años que nos separan, nos hemos seguido la una a la otra, nos hemos encontrado y apoyado muchas veces y hemos compartido algunas confidencias, por lo que creo conozco bien su trayectoria vital y profesional.

Su trayectoria vital

La Dra. Ángeles Moro nació en 1962 en Madrid, ciudad en la que vive y de la que disfruta ya que es muy urbanita. Sin embargo, también disfruta de la tierra de sus padres, los campos abulenses y salmantinos, que visita cuando puede, el Charco del Cura, Cabeza la Parra y el Castañar del Tiemblo, el Alberche y el Tormes. Y cómo no, de sus tierras adoptivas asturianas, la cordillera del Sueve, el Faro de Luces, y su refugio en Duyos, donde puede alejarse del trajín que habitualmente se respira en su laboratorio.

En un colegio de religiosas de su barrio, el Inmaculada Concepción, en la calle General Díaz Porlier, cursó sus estudios preuniversitarios, desde párvulos a EGB, pasando por BUP y finalmente COU, en total 14 años. En la difícil duda entre estudiar Químicas o Biológicas, se decidió en el último minuto por los estudios de Farmacia, que cursó en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Alcalá. En el tiempo que pasó en esta Facultad, que fue su casa durante 5 años, recuerda con cariño a algunos de sus profesores, como a nuestro compañero académico, el Dr. Fidel Ortega, un jovencísimo profesor de Técnicas Instrumentales en aquel entonces, y a sus profesores de Química Farmacéutica y de Farmacología, los Dres. Julio Álvarez-Buylla, Federico Gago, y José Ángel Fuentes, por citar algunos.

Ella comenta que, desde que recuerda, ha sentido una profunda admiración por los investigadores; sus juguetes favoritos eran microscopios y juegos de química (alguno de los cuales pudo haber causado un disgusto...). En esta afición por la investigación influyeron algunas profesoras de ciencias naturales y de química de su colegio y varios profesores de la facultad, pero sin duda también sus padres, que siempre le transmitieron la importancia del conocimiento, la curiosidad y el afán de superación. Sus padres, Avelino y Petra María, salmantino y abulense respectivamente, eran funcionarios de telégrafos y les tocó vivir la guerra civil, que fue especialmente dura con ellos. Debido a la amplia cultura de su padre, tuvo la suerte de poder leer a los clásicos siendo niña, porque los tenía todos a su alcance, y compartir con él su afición por la literatura, por la etimología, por los idiomas y su sentido del humor. Su madre era una persona de fe profunda y principios sólidos, entregada a los demás, siempre con una sonrisa y, de ella recuerda su alegría, ilusión y aprecio por la vida, la importancia de ayudar a los demás, de ser un consuelo para todos, y su entrega a la familia. Tiene un hermano, Juan Pablo, al que está muy unida, así como a su cuñada Virginia.

Está casada con Ignacio Lizasoain, también excelente compañero farmacólogo en la Universidad Complutense de Madrid, con el que ha codirigido su

grupo de investigación desde que volvieron a España y con el que forma un equipo, tanto a nivel personal como profesional, difícil de superar. Desde aquí y porque lo sé, le agradezco a Nacho lo bien que cuida de Ángeles y de sus hijos, Ana y Nacho hijo. Curiosamente comparto con Ángeles las profesiones de nuestros respectivos hijos, Ana es médica (como mi hija) y Nacho publicista (como mi hijo).

Su carrera científica y docente

La Dra. Moro se licenció en Farmacia en 1985 por la Universidad de Alcalá, obtuvo el grado mediante tesina en 1986 y el doctorado en 1990 por la misma universidad. Tanto en la licenciatura como en el doctorado obtuvo los respectivos Premios Extraordinarios, así como el Premio “José Lucas Gallego” de la RANF por el mejor expediente de su promoción.

El trabajo experimental para obtener el grado de la licenciatura lo realizó en el Instituto de Química Orgánica General (CSIC), bajo la dirección de los Dres. Manuel Dabrio y José C. Díez-Masa, y tutorizada por el Prof. Manuel Ortega Mata. El doctorado lo realizó en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de UAM, bajo la dirección del Dr. Antonio García. Su tesis estuvo centrada en la separación y caracterización de las células cromafines noradrenérgicas y adrenérgicas de la médula adrenal bovina. Durante este periodo predoctoral colaboró con muchos investigadores y realizó estancias en el Centre de Neurochimie-Unité 44 (CNRS-INSERM) de Estrasburgo, Francia (3 meses; 1989), y en Wellcome Research Laboratories (Beckenham, UK; 3 meses, 1990), laboratorio éste último donde se empezó a familiarizar con el papel del óxido nítrico en diferentes funciones celulares, concretamente, caracterizando la enzima NO-sintasa en la médula adrenal. Así, la defensa de su tesis doctoral fue acompañada por un extensísimo currículum, con publicaciones en las mejores revistas del área, que le facilitaron la obtención de prestigiosas becas o contratos posdoctorales.

Tras la defensa de su tesis, en octubre de 1991 se desplazó nuevamente a los laboratorios Wellcome en el Reino Unido (como becaria Fleming y Marie Curie) para su formación posdoctoral, bajo la dirección del Dr. Salvador Moncada, experto mundial en la identificación del EDRF como óxido nítrico y que muchos consideramos en su día también merecedor del Premio Nobel, que se concedió a otros investigadores por las investigaciones relacionadas con este tema. En ese laboratorio, en el que permaneció cuatro años (1991-1995), coincidió con el que

iba a ser su compañero de vida y de profesión, el Dr. Lizasoain, que también estaba realizando su estancia posdoctoral. En este periodo de formación investigó, entre otros temas, las acciones del óxido nítrico a nivel de plaquetas, que le llevaron a publicar varios artículos en revistas tan prestigiosas como Proc. Natl. Acad. Sci. U S A o Br. J. Pharmacol. y adquirió conocimientos en farmacología, biología molecular, neurociencia y sistema cardiovascular, que establecieron las bases de las que serían sus líneas de investigación futuras, la fisiopatología y la farmacología de las enfermedades cerebrovasculares. En los laboratorios Wellcome le ofrecieron la posibilidad de quedarse como investigadora senior, pero la situación era compleja, porque Wellcome acababa de ser adquirida por Glaxo, por lo que la situación privilegiada de investigación académica que se había podido realizar hasta entonces con tanto prestigio, como demostraban los premios Nobel allí obtenidos (Sir Henry Dale, Sir James Black, Sir John Vane), posiblemente no iba a continuar.

A principios de 1995, en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid (UCM) se convocó una plaza de Ayudante de Escuela Universitaria. Era un perfil para una persona recién licenciada, pero decidió concurrir, aunque sus méritos eran muy superiores. Obtuvo la plaza y desde entonces ha ocupado posiciones consecutivas de Profesora Ayudante, Asociada, Titular y, en 2015, Catedrática de Universidad, tras su acreditación como tal en 2009. En este Departamento ha realizado la gran mayoría de su actividad docente e investigadora. Junto a Nacho Lizasoain, crearon la Unidad de Investigación Neurovascular donde se consolidaron sus líneas de investigación. En 2010, realizó una estancia en Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School (Boston, EEUU), financiado por el Real Colegio Complutense en Harvard, y en colaboración con el Prof. Eng H. Lo, con el que ha publicado varios trabajos.

Debido a la excelencia de las investigaciones, el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) le pidió en 2019 que se trasladara a este centro, al que se incorporó como “Full Professor”, gracias a una excedencia de la Ley de la Ciencia. En el CNIC, además de liderar el grupo “Fisiopatología Neurovascular”, es la coordinadora del programa “Factores de riesgo cardiovascular y función cerebral”, financiado por la acreditación Severo Ochoa del CNIC. Recientemente (junio de 2024), la Dra. Moro ha organizado una reunión internacional sobre factores de riesgo cardiovascular y salud cerebral. Además, sigue codirigiendo la Unidad de Investigación Neurovascular en la UCM y colabora con el Grupo de Enfermedades Neurovasculares del Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de octubre.

Aspectos más destacados de su labor investigadora y docente

Su **principal línea de investigación** se ha centrado en el estudio de los mecanismos implicados en la patología cerebrovascular y, específicamente, su interés se ha dirigido al ictus y la demencia vascular. Ha contribuido al esclarecimiento de las acciones neuroprotectoras y neurotóxicas de nuevas moléculas y receptores, y de los mecanismos de la respuesta inflamatoria en trastornos neurovasculares. De hecho, sus trabajos acerca del papel de TLR4 en el daño cerebral tras la isquemia son muy relevantes y han permitido abrir nuevas perspectivas terapéuticas. Dentro de los procesos de inflamación, le ha interesado también la inmunotrombosis relacionada con neutrófilos, incluyendo la formación de trampas extracelulares de neutrófilos, como mecanismos de enfermedad cerebrovascular aguda y crónica, y su regulación circadiana. Sus líneas de investigación también incluyen el impacto de la neurogénesis adulta y su modulación farmacológica en estas patologías. El puesto que ahora ocupa en el CNIC le está permitiendo ampliar sus anteriores líneas centradas en la fisiopatología y farmacología del ictus. Así, está desarrollando proyectos encaminados a identificar los mecanismos moleculares y celulares del deterioro cognitivo por causas vasculares, y no sólo de la demencia vascular, sino también aquellos que participan en la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Estos estudios se desarrollan en modelos pre-clínicos de enfermedad, y también mediante estudios en humanos gracias a la colaboración con el Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital 12 de Octubre y con el estudio PESA liderado por el Prof. Valentín Fuster.

Para realizar esta investigación ha captado abundantes fondos procedentes de **proyectos competitivos nacionales e internacionales**; ha participado en 50 proyectos de investigación y ha sido investigadora principal de seis proyectos financiados por Plan Nacional, dos de Fundación La Caixa, dos consorcios internacionales financiados por Fundación Leducq, nueve contratos con la industria y el grupo que lidera ha participado en redes Consolidar y Redes Colaborativas, consiguiendo con estos proyectos más de 8 millones de euros en los últimos años.

Sus datos bibliométricos son excepcionales. Su trabajo se ha plasmado en 60 capítulos de libro y en **196 publicaciones** en revistas indexadas tan prestigiosas como Science, Journal of Clinical Investigation, Circulation, Circulation Research, Stroke, Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, Immunity, PNAS, Nat Commun... , que en septiembre de 2024 han recibido >13700 citas (WOS) y 19500 (Google Scholar). El índice H de MA Moro (septiembre 2024) es de 67 (WOS) y 80 (Google Scholar). Se encuentra entre los mejores investigadores españoles en Ciencias de la Salud en el área de Neurociencias, en

el puesto 94 del Ranking de investigadoras españolas y extranjeras en España, y en el Top 2% of World Scientists según el AD Scientific Index. Es de resaltar, también, que ha sido invitada a impartir 70 conferencias en foros nacionales e internacionales, que le han concedido numerosos premios y que acumula seis sexenios de investigación y un sexenio de transferencia.

En lo que se refiere a **actividades de transferencia**, además de la dirección de varios contratos con la industria, ha participado en varias patentes. En este sentido, es de resaltar las que se refieren al desarrollo de un aptámero antagonista del receptor TLR4 (**AptOLL**), que ha llevado a la realización de un ensayo clínico en fase I, que ha mostrado que el fármaco es seguro, y de otro en fase Ib/IIa (**APRIL**) en pacientes con ictus isquémico, los resultados del cual, publicados en agosto de 2023 en *JAMA Neurology*, **indican un efecto positivo neuroprotector**. De confirmarse en sucesivas fases, se tratará del primer fármaco neuroprotector para el tratamiento de la fase aguda del ictus isquémico.

Además de la investigación colaborativa y de transferencia al sector productivo, ha realizado una **intensa labor de gestión**, en la evaluación de proyectos e investigadores, tanto a nivel nacional como, sobre todo, a nivel internacional. Ha sido Colaboradora de la Subdirección General de Proyectos de Investigación del Plan Estatal de I+D+i (2013-2016), adjunta del equipo de Biomedicina de ANEP (2004-2007), y participa habitualmente en varios paneles del Plan Estatal a través de la Agencia Estatal de Investigación. Desde 2001 ha sido/es Chair, Vice-Chair o experta evaluadora en más de 50 **paneles de la Comisión Europea** para diversos programas marcos (FP5, FP6, FP7, H2020, Horizon Europe) y acciones (Marie Curie, European Research Council-Starting Grant, EUCYS, etc.) a través de las distintas agencias europeas de la Comisión Europea (Research Executive Agency, European Research Council Executive Agency, etc.). También ha sido evaluadora *ad hoc* para diversas agencias de investigación internacionales (CYTED; Wellcome Trust, y Alzheimer's Research Trust, Reino Unido; ANR, Francia; CINECA y Fondazione Cariplo, Italia; NCN, Polonia, Swiss National Science Foundation (SNSF), Suiza, etc.).

Pertenece en la actualidad a los **Comités Editoriales** de las revistas "Stroke" (como Editora de la Sección Ciencia Interdisciplinar Traslacional) y "Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism" (como Editora Asociada) y fue editora del British Journal of Pharmacology (de 2012 hasta 2021). Es **revisora** de numerosas publicaciones y, desde junio 2023, es Presidenta Electa de la International Society for Cerebral Blood Flow and Metabolism (ISCBFM). En 2016 recibió el prestigioso nombramiento de Fellow de la Sociedad de Farmacología Británica

(FBPS). Pertenece a varios **Comités Científicos Asesores** de distintas instituciones, como el Comité Científico Asesor Externo del CIBERCV (Centro de Investigación Biomédica en Red – Enfermedades Cardiovasculares), el Comité Externo de Asesoramiento Científico del IIBM-CSIC, el Consejo Asesor Científico del Departamento de Medicina y Ciencias de la Vida de la Universidad Pompeu Fabra, y el Comité Científico Externo del Instituto de Investigación Biosanitaria de Valladolid. Es miembro del Jurado de los “Premios Enrique Fuentes Quintana de Tesis Doctorales” así como de los jurados que otorgan premios de diversas sociedades científicas nacionales e internacionales.

En cuanto a su **docencia**, además de las tareas docentes en asignaturas de Farmacología en Medicina, Odontología y Fisioterapia y en varios cursos de doctorado y de máster, la Dra. Moro ha contribuido a la **formación de una nueva generación de profesionales** que desarrollan su trabajo en el mundo académico (una Profesora Titular, un Profesor Contratado Doctor, cuatro Profesoras Ayudantes Doctoras, contratados Ramón y Cajal, etc), en agencias del medicamento (EMA, AEMPS), o en empresas farmacéuticas (Almirall, Angelini, Janssen, Novartis, Zabala Innovation, etc.). En total ha dirigido **25 tesis doctorales**, 11 investigadores post-doctorales, 5 técnicos de laboratorio y varios trabajos fin de grado y fin de máster. En la actualidad dirige 7 tesis, 4 investigadores postdoctorales y 4 técnicos. Es de destacar también en el ámbito docente que ha sido editora de las últimas cuatro ediciones del libro clásico de Farmacología “Velázquez. Farmacología Básica y Clínica”.

Como resumen podemos decir, que su carrera profesional ha estado enfocada a la docencia, la investigación, la gestión y a la investigación colaborativa y de transferencia con el sector empresarial. Podemos resaltar:

1. Que ha realizado una carrera activa y de calidad en el mundo de las ciencias farmacéuticas y afines, caracterizada por la multidisciplinariedad, la movilidad, la internacionalización y la independencia.
2. Que ha realizado intensas actividades de gestión, transfiriendo su experiencia a instituciones públicas y privadas, nacionales y extranjeras.
3. Que ha creado una escuela de profesionales, que desarrollan sus labores en el mundo académico y empresarial, de la que se debe sentir especialmente orgullosa.
4. Que ha desarrollado una labor investigadora con el fin último de curar, prevenir y diagnosticar enfermedades tan devastadoras como el ictus y la demencia vascular. Sus temáticas han aunado la investigación en nuevas dianas terapéuticas y diagnósticas en el área de neurociencias y cardiovascular, con importantes incursiones en la inmunología, entre otras.

Comentarios al discurso de ingreso

En su discurso de ingreso la Dra. Moro nos ha mostrado su amplia experiencia y conocimiento en un tema de gran trascendencia para esta Real Academia Nacional de Farmacia, como es el estudio de las enfermedades cerebrovasculares, ya que tienen un significativo impacto socioeconómico a nivel mundial. Concretamente en España, cada año, alrededor de 120.000 personas sufren un ictus y, en 2022, 24.688 personas fallecieron a causa de enfermedades cerebrovasculares, según los datos del Instituto Nacional de Estadística.

Nos ha descrito magistralmente los avances en la investigación que se han producido en los últimos años, en los que su grupo ha tenido un papel fundamental, y que han llevado a una comprensión más integrada y holística, que promete avances futuros en la prevención, diagnóstico y tratamiento de patologías tan devastadoras como el ictus y la demencia vascular. El ictus y la demencia se dan a menudo simultáneamente y representan riesgo mutuo. Así, se sabe que el ictus duplica la probabilidad de desarrollar demencia por lo que cada vez es más evidente que la patología vascular y la neurodegenerativa interaccionan de forma sinérgica, incluso en individuos asintomáticos, y que tanto el ictus como la demencia vascular se pueden prevenir controlando sus factores de riesgo. Algunos de estos factores, como la edad, la genética o el género, no se puede modificar, pero el control de los modificables (hipertensión, obesidad, diabetes, dislipemia, tabaquismo...) pueden suponer una disminución importante del riesgo de sufrir eventos cerebrovasculares.

Ha hecho un recorrido por la definición y tipos de ictus, su epidemiología, los factores de riesgo y se ha centrado en los mecanismos implicados en la fisiopatología del ictus isquémico. Nos ha descrito también la fisiopatología, epidemiología, tipos, factores de riesgo y tratamientos de la demencia vascular. También describe en su discurso algunos genes que predisponen al desarrollo de estas enfermedades. Nos ha explicado detalladamente como la disminución del aporte sanguíneo cerebral debido a la oclusión aguda de un vaso sanguíneo inicia una cascada isquémica en la que participan el estrés oxidativo, diferentes mecanismos inflamatorios y de necrosis, apoptosis, necroptosis, autofagia y ferroptosis, entre otros mecanismos.

Ha descrito los diversos tratamientos que se emplean en estas patologías y las perspectivas futuras. El tratamiento se ha centrado tradicionalmente en evitar el consecuente daño neuronal. En el manejo del ictus isquémico agudo, se ha experimentado un cambio de paradigma en los últimos años, a lo que han

contribuido las unidades especializadas de ictus, las terapias de reperfusión, y el avance en las técnicas de neuroimagen. Las terapias de reperfusión se basan en la trombólisis intraarterial e intravenosa, y más recientemente, en la trombectomía mecánica por vía endovascular. Estas técnicas reducen la discapacidad en un amplio grupo de pacientes, pero han de aplicarse en un tiempo corto desde que se inicia el evento, que no siempre es posible, y tienen importantes efectos secundarios. Otras opciones terapéuticas siguen siendo limitadas, por lo que es necesario desarrollar nuevos tratamientos farmacológicos citoprotectores que mejoren la eficacia de las terapias de reperfusión. Numerosos fármacos han dado resultados muy esperanzadores a nivel experimental; sin embargo, cuando se han ensayado en la clínica humana, todos han fracasado, por lo que los llamados “cerebroprotectores” no puedan recomendarse de forma rutinaria en pacientes con infarto cerebral. También nos ha descrito los ensayos clínicos, que se han centrado en la excitotoxicidad asociada al glutamato, con inhibidores de la liberación o la acción de este aminoácido, o los que consideran que el estrés oxidativo y nitrosativo constituyen dianas de interés. La inflamación constituye otra diana de gran interés y se han ensayado un gran número de fármacos, aunque con poco éxito, siendo la molécula de mayor interés precisamente el aptámero con acciones antagonistas sobre el receptor Toll-like 4, que ha desarrollado el grupo de la Dra. Moro, que en un ensayo clínico reciente ha demostrado disminuir la mortalidad, la lesión isquémica y la discapacidad a largo plazo. En cuanto al tratamiento del déficit cognitivo vascular y de la demencia vascular, está casi únicamente basado en el control de la sintomatología y de los factores de riesgo. No existen tratamientos específicos debido posiblemente a la naturaleza multifactorial de esta devastadora enfermedad; a pesar de ello, se utilizan muchos compuestos de dudosa eficacia.

En su intervención ha descrito como la función cerebral no solo depende de la actividad de las neuronas, de tal forma que la visión neurocéntrica se ha reemplazado con el concepto de la *unidad neurovascular*, que nos indica la relación íntima que existe entre el cerebro y sus vasos sanguíneos. El panorama más complejo que hoy se acepta, supone la interacción entre las neuronas, las células gliales, las células endoteliales, y la matriz extracelular, así como su integración en redes funcionales dentro del cerebro. Este enfoque, definido como *neurovasculoma*, reconoce que las enfermedades cerebrovasculares no solo son producto de la disfunción neuronal aislada, sino de la alteración neurovascular, que incluye todos los componentes que interactúan para mantener la función cerebral. Ello sugiere que las intervenciones futuras no solo deberían centrarse en mejorar el flujo sanguíneo o propiciar la neuroprotección en sentido estricto, sino también en modular las interacciones celulares y los mecanismos de señalización que

subyacen al mantenimiento de la integridad cerebral. Así, es necesario identificar dianas terapéuticas precisas y personalizadas que aborden tanto la cerebroprotección como la recuperación funcional a través de la modulación del entorno neurovascular.

Consideraciones finales

Quedan muchas cosas por comprender acerca de enfermedades como el ictus o la demencia vascular, que constituyen la primera causa de discapacidad en Europa. Un entendimiento más profundo de los mecanismos implicados en las enfermedades cerebrovasculares es esencial para prevenir la lesión cerebral, retrasar el empeoramiento o incluso revertir el daño, y/o mejorar la reparación para prevenir o retrasar sus secuelas.

“Nada en la vida es para ser temido, es sólo para ser comprendido. Ahora es el momento de entender más, de modo que podamos temer menos”

MARIE CURIE (1867 – 1934)

La Dra. Moro nos ha hecho una excepcional puesta al día, en la que nos ha ilustrado como la comprensión y el abordaje de las enfermedades cerebrovasculares han experimentado una evolución significativa, reflejando un cambio paradigmático en el enfoque científico y clínico. Los científicos en general, y los de ciencias de la vida en particular, tratan de comprender como son las leyes que rigen sus áreas, en nuestro caso, como funcionan los seres vivos. Los farmacólogos tratan de alterar su funcionamiento, para revertir una situación molesta. En ella se reúnen ambas condiciones, ya que es una científica y una farmacóloga excepcional, por lo que no en vano tenemos esperanzas de que sus investigaciones lleven a encontrar nuevas dianas y moléculas eficaces en el tratamiento de estas enfermedades.

He tratado de exponer ante ustedes los méritos que concurren en la Dra. Ángeles Moro, espero que esta presentación haya sido objetiva, sin que mi afecto por ella altere lo que son sus grandes logros. Para terminar, permítanme que cite unas palabras que ella incluyó en la carta que nos dirigió a los académicos, cuando se postuló para esta medalla:

“...Llegada esta etapa, me gustaría ser de ayuda, si humildemente de algo valiere, aportando la experiencia y los conocimientos que he adquirido hasta ahora. Y creo que pocos foros tan válidos para canalizar esta transferencia de conocimiento como la Real Academia Nacional de Farmacia,

a la que para mí sería un inmenso honor pertenecer y en la que contribuiría con entusiasmo en lo que pudiera ayudar en los objetivos que se vayan trazando en la misma. Dicha transferencia es además bidireccional, ya que un precioso valor añadido es el conocimiento interdisciplinar que la Academia me puede aportar a nivel personal.

De ser aceptada, me comprometo a hacer todo lo posible para alcanzar la marca de calidad, honestidad y valor académico demostrada por los Académicos que han formado y forman parte de esta importante institución desde su fundación”.

Me alegro de que su deseo de ser académica de número se haya cumplido, por su gran valía y por el reconocimiento y afecto que la tengo y porque, de paso, aumenta el número de académicas de esta institución, lo cual es necesario ya que todavía estamos en clara minoría. Estoy segura de que sus conocimientos y su intensa capacidad de trabajo serán muy beneficiosos para el cumplimiento de los objetivos de esta Academia. Por ello, es para mí un placer, en nombre de todos los académicos, darle la bienvenida a esta Real Academia Nacional de Farmacia, y desearle que su andadura en ella sea continuada, larga y provechosa.

He dicho.

Madrid 10 de octubre de 2024.

Mercedes Salaices Sánchez
Académica de Número de la RANF

