

Demencia mixta: modelos animales de experimentación y tratamientos

Mixed dementia: experimental animal models and treatments

Enrique García-Alfonso^{ID} y Yanier Núñez-Figueroa^{*ID}

Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM), Laboratorio de Neurofarmacología Experimental, La Habana, Cuba

Resumen

Demencia es un término que engloba varias enfermedades que afectan a la memoria, el pensamiento y la capacidad para realizar actividades cotidianas. El diagnóstico de la demencia mixta sigue siendo un tema controvertido y un gran desafío, ya que presenta síntomas comunes con otros tipos de demencia. Específicamente, los mecanismos patogénicos por los cuales la demencia mixta induce daño neuronal y cognitivo no están totalmente esclarecidos. Por tanto, el objetivo de esta revisión es aportar información actualizada sobre la fisiopatología de la demencia mixta, modelos animales de experimentación empleados para la evaluación de compuestos y posibles tratamientos existentes. Las alteraciones vasculares provocan un incremento de la producción del péptido beta amiloide, el cual a su vez conduce a un déficit cognitivo y colinérgico mediante el daño mitocondrial, aumento del estrés oxidativo y ruptura de la barrera hematoencefálica. En tanto, el péptido beta amiloide provoca vasoconstricción al disminuir los niveles de óxido nítrico. En la literatura se han descrito dos modelos murinos de comorbilidad con el empleo de ratas como animales de experimentación. En estos modelos, la alteración vascular es inducida mediante la administración intracerebral de endotelina 1 o mediante la oclusión de las arterias carótidas comunes. En tanto, la enfermedad de Alzheimer se modela mediante la inyección intracerebral de péptido beta amiloide. En la actualidad no existe tratamiento dirigido específicamente a la demencia mixta. Los disponibles están dirigidos a la atenuación de los síntomas relacionados con la pérdida de la memoria y trastornos cognitivos en la enfermedad de Alzheimer y a la prevención de enfermedades vasculares.

Palabras clave: Demencia mixta. Enfermedad de Alzheimer. Hipoperfusión cerebral crónica. Modelos animales. Tratamientos.

Abstract

Dementia is a term that encompasses several diseases that affect memory, thinking, and the ability to perform daily activities. The diagnosis of mixed dementia remains a controversial topic and a great challenge, since it presents common symptoms to other types of dementia. Specifically, the pathogenetic mechanisms by which mixed dementia induces neuronal and cognitive damage are not fully understood. Therefore, the objective of this review is to provide updated information on the pathophysiology of mixed dementia, experimental animal models used for the evaluation of compounds and possible existing treatments. Vascular alterations cause an increase in the production of the beta amyloid peptide, which in turn leads to cognitive and cholinergic deficit through mitochondrial damage, increased oxidative

*Correspondencia:

Yanier Núñez-Figueroa
E-mail: yanier.nunez@cidem.cu

Fecha de recepción: 10-02-2024
Fecha de aceptación: 07-10-2024
DOI: 10.24875/ANC.M24000015

Disponible en línea: 16-12-2024
Arch Neurocién (Mex). 2024;29(4):161-170
www.archivosdeneurociencias.mx

2954-4122 / © 2024 Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

stress, and rupture of the blood-brain barrier. Meanwhile, the beta amyloid peptide causes vasoconstriction by decreasing nitric oxide levels. Two murine models of comorbidity have been described in the literature using rats as experimental animals. In these models, vascular alteration is induced by intracerebral administration of endothelin 1 or by occlusion of the common carotid arteries. Alzheimer's disease, on the other hand, is modeled by intracerebral injection of beta amyloid peptide. Currently, there is no treatment specifically directed at mixed dementia. Those available are aimed at attenuating symptoms related to memory loss and cognitive disorders in Alzheimer's disease and preventing vascular diseases.

Keywords: Mixed dementia. Alzheimer disease. Hypoperfusion chronic cerebral. Animal model. Treatments.

Antecedentes

La demencia es un síndrome clínico provocado por la neurodegeneración y caracterizado por un deterioro global progresivo de las funciones mentales, en sus aspectos cognitivos, emocionales y de memoria^{1,2}. En la actualidad, la demencia es considerada como una crisis sanitaria en todo el mundo y se calcula que existen aproximadamente 50 millones de personas diagnosticadas con alguno de sus tipos¹⁻³; además, se prevé que esta cifra aumente considerablemente hasta los 152 millones en 2050, lo que supone un incremento del 204%^{3,4}. Este aumento anual de la incidencia de la enfermedad ha traído como resultado un incremento en gastos financieros, cuyas cifras ascendieron a más de un 1.3 billones de dólares en el año 2019^{4,5}.

Los tipos más frecuentes de demencia (por orden de prevalencia) descritas hasta la fecha son: la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia vascular (DVa), la demencia por cuerpos de Lewy y la asociada a otras enfermedades degenerativas y de origen viral como las enfermedades de Parkinson, Huntington, Pick, Creutzfeldt-Jakob y el virus de inmunodeficiencia humana^{6,7}. Precisamente, la EA es el tipo de demencia con mayor prevalencia en el mundo y ha emergido en la sociedad actual como una de las enfermedades que más afecta el desempeño social en la población de la tercera edad^{7,8}.

Evidencia clínica y patológicas encontrada en estudios epidemiológicos recientes⁹ sugieren que es cada vez más frecuente que la causa de la manifestación de la demencia en los ancianos se deba a un conjunto de patologías combinadas; por ejemplo, a la presencia concomitante de enfermedades vasculares y de algún otro tipo de demencia^{10,11}. Precisamente, la presencia conjunta de las patologías mencionadas anteriormente es considerada como uno de los tipos más frecuentes de demencia mixta (DM). Aunque la EA se pueda diagnosticar con un grado considerable de precisión, la distinción entre EA *per se*, DVa y DM sigue siendo un tema controvertido y uno de los desafíos diagnósticos

más difíciles debido a que muchos de los síntomas que se observan en estos pacientes son comunes⁹.

De manera general, las tasas de incidencia de casos reportados y diagnosticados correctamente con DM varían entre un 5%¹², 28%¹³ y hasta un 40%¹⁴ con relación a los casos estudiados en dichas investigaciones. Las variaciones de personas diagnosticadas con DM se encuentran en dependencia de los métodos de recopilación de datos; es decir, algunos estudios solo incluyen a personas que vivían en hogares propios y otros evaluaban pacientes hospitalizados e internados en instituciones médicas^{7,15}. Dichas discrepancias también pueden estar relacionadas con diferencias en la edad de la población estudiada, variaciones en los criterios diagnósticos, cantidad de personas examinadas, técnicas de evaluación, sesgo cultural, diferencias geográficas, etc.^{7,15}.

Estudios epidemiológicos destacan que las alteraciones vasculares que afectan el cerebro (p. ej., la hipoperfusión crónica cerebral) son capaces de aumentar la incidencia de la EA. Con relación a esta idea (con centro en la hipótesis del péptido beta amiloide [β A]) se ha propuesto que estas enfermedades vasculares pueden desencadenar o catalizar el inicio de la expresión clínica de la demencia en pacientes asintomáticos con presencia de placas amiloideas mediante varias vías^{16,17}. Una de ellas identifica que los infartos cerebrales ocasionados por cambios vasculares pueden causar directamente el daño cognitivo mediante la muerte neuronal inducida (toxicidad mediada por glutamato, estrés oxidativo, inflamación y apoptosis), mientras que otra idea considera que la disfunción de la barrera hematoencefálica (BHE) está asociada al incremento de la acumulación del péptido β A en el parénquima cerebral. Junto a estas vías, también se ha propuesto que la reducción del número de neuronas viables como consecuencia de las alteraciones vasculares, pueden disminuir las reservas cognitivas y resiliencia del cerebro frente a la neurotoxicidad mediada por péptido β A^{16,17}.

Objetivo

Hasta la fecha, la interacción de los mecanismos patogénicos de las alteraciones vasculares y su vínculo con la EA en la aparición y gravedad del daño neuronal y cognitivo no están totalmente esclarecidos^{10,11}. Por ello es necesario continuar los estudios dirigidos a la identificación de posibles dianas y para la evaluación de la eficacia terapéutica de nuevos candidatos en un escenario clínicamente relevante. En este sentido, es importante la realización de modelos preclínicos que involucren déficits vasculares (p. ej., hipoperfusión cerebral crónica) junto a la EA.

Por tanto, el objetivo de esta revisión es aportar información actualizada sobre la fisiopatología de la DM, modelos animales de experimentación empleados para la evaluación de compuestos que puedan incidir en uno o varios de los mecanismos patogénicos de la enfermedad, así como los posibles tratamientos existentes.

Método

Se realizó una revisión sobre el estado actual de los diferentes tipos de demencias, fisiopatologías y tratamientos, con énfasis en la DM. Fueron identificados artículos científicos de los repositorios de PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) y Google Académico (<https://scholar.google.com>) con el empleo de palabras claves: demencia mixta, modelos animales + demencia mixta, fisiopatología de la demencia mixta, tratamientos para la demencia mixta, EA + hipoperfusión cerebral.

Resultados

Fisiopatología de la demencia mixta

La EA cursa como un proceso neurodegenerativo múltiple del sistema nervioso central, que se caracteriza clínicamente por la pérdida progresiva de la memoria y la atención, seguida de la afectación de otras habilidades cognitivas, como el lenguaje, el pensamiento abstracto, el juicio crítico y el reconocimiento de lugares y personas^{7,18}, las cuales llevan a la invalidez social y ocupacional. En su etapa terminal los pacientes pierden la capacidad de reconocer a sus familiares y amigos, y se vuelven completamente dependientes de otros para su cuidado diario, hasta producirse finalmente la muerte, alrededor de los 10 años después del diagnóstico⁵. Las principales hipótesis de su aparición se centran en características claves como las placas seniles, los ovillos neurofibrilares y el

déficit de memoria¹⁹. Por ello se intenta explicar la fisiopatología de la enfermedad a partir de los agregados tóxicos del péptido β A, la hiperfosforilación de la proteína tau¹⁹ y los niveles de neurotransmisores colinérgicos como la acetilcolina (ACh)^{20,21}.

Una de las hipótesis más debatidas en los últimos años sobre el desarrollo de la EA se centra en el papel de las mitocondrias como organelos importantes para mediar, conducir o contribuir a las múltiples patologías presentes en la enfermedad²². Esta hipótesis cuenta con evidencias experimentales y clínicas recogidas en pacientes diagnosticados con la enfermedad en todo el mundo²².

La hipótesis de la «cascada mitocondrial» en la EA tiene dos enfoques fundamentales, justificado en eventos primarios y secundarios, los cuales representan actualmente objetivos terapéuticos razonables para la búsqueda de nuevos tratamientos²³. La hipótesis de la «cascada mitocondrial primaria» en la EA explica cómo un metabolismo energético deficiente o alterado conduce a la aparición de otras alteraciones características de la EA; o sea, la mitocondria como inductor de la enfermedad^{24,25}. Por otro lado, la hipótesis de la «cascada mitocondrial secundaria» basa sus argumentos fundamentalmente en el papel del péptido β A en el desarrollo de la disfunción mitocondrial y sus alteraciones dinámicas, así como la subsecuente neurodegeneración que se manifiesta en la EA^{26,27}.

En la actualidad, otra de las hipótesis que se maneja por la comunidad científica mundial sobre el inicio de la demencia es la vinculada con la presencia de un deterioro vascular precedente²⁸. Durante el transcurso de varios años, se ha obtenido evidencia a partir de autopsias realizadas a pacientes diagnosticados con la EA y se ha descubierto que los cerebros con altos depósitos de péptido β A presentaron anomalías en los vasos sanguíneos²⁸. Estos hallazgos llevaron a la hipótesis de que las fibrillas amiloides causaron deformaciones de la pared de los vasos sanguíneos y estenosis lumínica que resultaron en un flujo sanguíneo reducido y, por tanto, en un acceso restringido de nutrientes al cerebro²⁸.

Estudios posteriores apoyaron esta hipótesis cuando demostraron que pacientes diagnosticados con la EA exhibieron hipoperfusión en muchas áreas del cerebro, especialmente en las regiones que participan en el aprendizaje y la memoria como el hipocampo²⁹. Sin embargo, aún no está totalmente esclarecido si la hipoperfusión causa la EA o si se desarrollan déficits vasculares con una disminución del flujo sanguíneo cerebral en respuesta a los cambios neuropatológicos

inducidos por la EA. No obstante, la evidencia médica apoya que la hipoperfusión está presente desde etapas preclínicas de la EA^{28,30}.

Por otro lado, la DVa es una enfermedad neurodegenerativa relacionada con la edad y caracterizada por el deterioro cognitivo resultante de la reducción del flujo sanguíneo cerebral, el cual se presenta en un 20% de todos los pacientes diagnosticados con demencia³¹. La DVa y la EA comparten los principales factores de riesgo, entre los que se encuentran la edad avanzada, la hipertensión arterial, el tabaquismo, el consumo de alcohol y el sedentarismo³².

Cabe destacar que el déficit cognitivo inducido por trastornos vasculares (p. ej., por la hipoperfusión crónica cerebral) junto con los cambios neurodegenerativos de la EA constituyen las patologías más frecuentes en personas envejecidas, por lo que se pueden manifestar a menudo de manera concomitante³³. La DM es una enfermedad en la que los trastornos que se producen en el cerebro se asocian a más de un tipo de demencia^{15,34}, siendo la más frecuente aquella en la que se observan hallazgos clínicos y anatomopatológicos de la EA y la enfermedad vascular; es decir, existencia de una hipoperfusión sanguínea inducida por alteraciones vasculares junto a la presencia de un deterioro cognitivo provocado por la presencia de péptido β A.

A diferencia de otras enfermedades, para la realización de un diagnóstico certero de la DM es necesario realizar diversas pruebas médicas que incluyan detectar alteraciones vasculares, así como la presencia de marcadores moleculares propios de la EA¹⁰. Desafortunadamente, estas evaluaciones pueden no estar asequibles en gran parte del mundo, al constituir pruebas de elevados costos económicos tanto para los pacientes como para las instituciones médicas. Por tanto, una de las formas para estudiar la incidencia mundial de la DM es a partir de la realización de autopsias para la identificación y reevaluación de casos inicialmente diagnosticados con EA¹⁰. En este contexto, autopsias realizadas en EE.UU. en el año 2017 permitieron identificar que de 447 ancianos diagnosticados con la EA, solo el 3% tenía los cambios cerebrales propios de la patología, el 15% presentó cambios cerebrales de una causa diferente de demencia y el 82% presentó los cambios cerebrales propios de la EA junto a la presencia de alteraciones vasculares según lo reportado por la Sociedad Mundial de Alzheimer³⁵. En otro estudio, específicamente en el Reino Unido, el 40% de los casos diagnosticado con EA en un año se clasificó como DM⁴.

Según el reporte de la Sociedad de Alzheimer³⁵, es común establecer una prevalencia de la DM en pacientes diagnosticados con algún tipo de demencia y más aún cuando los pacientes se encuentran en edades avanzadas (> 80 años). Desde el punto de vista del deterioro cognitivo, se ha observado que los pacientes diagnosticados con DM muestran un peor rendimiento cognitivo y una mayor prevalencia de signos de demencia que aquellos que no presentaron enfermedades vasculares³⁶.

Mecanismos de interacción entre el deterioro vascular y enfermedad de Alzheimer

Entre los principales cambios microvasculares propios de un cerebro envejecido y de pacientes que sufren de la EA, se encuentra la perfusión cerebral alterada³⁷. En este sentido, las enfermedades cardiovasculares son el principal contribuyente a la reducción temprana del flujo sanguíneo cerebral en la progresión del deterioro cognitivo³⁸ y entre ellas, la enfermedad arterial coronaria y arritmias, las cuales afectan la eyección de sangre a la circulación sanguínea; así como las enfermedades de los vasos sanguíneos (aterosclerosis y arteriosclerosis) pequeños y grandes que estrechan la luz vascular e impiden el flujo sanguíneo³⁹. Estas condiciones convergen para causar una hipoperfusión crónica cerebral que reduce la llegada de glucosa y oxígeno al cerebro, con la consecuente reducción de la producción de energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP)^{32,39}.

La reducción de los niveles de ATP provoca una serie de mecanismos moleculares y celulares que afectan a la viabilidad celular neuronal (Fig. 1). En primer lugar, la función de los transportadores dependientes de ATP como Na^+/K^+ se ven afectados, lo que conduce a un desequilibrio iónico (p. ej., el influjo de iones Na^+ y Ca^{2+} y el eflujo de iones K^+) a través de la membrana plasmática que resulta en la despolarización axónica de las neuronas³⁹. Además, los niveles incrementados de Ca^{2+} intracelular activan una amplia variedad de vías generadoras de especies reactivas de oxígeno (ERO) dependientes del calcio en las mitocondrias y en el citosol que contribuyen al estrés oxidativo. Por otro lado, los defectos en el metabolismo mitocondrial durante un periodo de hipoperfusión crónica conducen a patrones alterados en la frecuencia respiratoria mitocondrial, alteración del potencial de membrana, disminución de los niveles de piruvato deshidrogenasa y un aumento del estrés oxidativo^{32,40}.

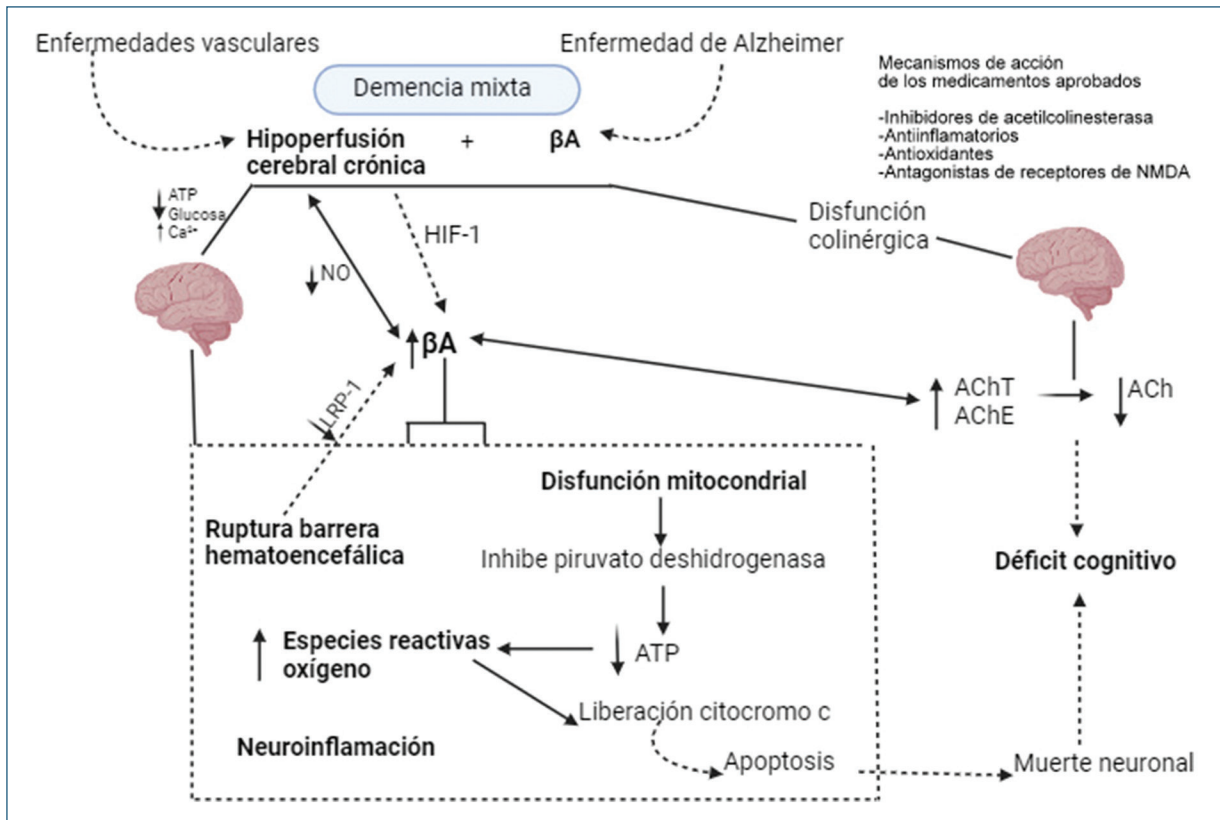


Figura 1. Fisiopatología de la demencia mixta. La demencia mixta es inducida por la presencia concomitante de alteraciones vasculares con presencia de la enfermedad de Alzheimer. Las alteraciones vasculares provocan una hipoperfusión crónica cerebral mediante una disminución de la irrigación sanguínea que llega al cerebro, lo que conduce a una disminución de los niveles de oxígeno y glucosa (principales suministros para su desarrollo). En estas condiciones, se ve afectada la producción de ATP en la mitocondria, por lo que ocurre un desequilibrio celular al incrementar la entrada de calcio a las células, creando diferentes mecanismos patogénicos como neuroinflamación, ruptura de la barrera hematoencefálica, aumento de las especies reactivas del oxígeno y disfunción mitocondrial que conducen a la liberación de factores apoptóticos como el citocromo c. A su vez, la demencia mixta conlleva una disfunción colinérgica mediante una disminución de los niveles de ACh al disminuir la actividad de la enzima AChT y del incremento de la AChE. Bajo estas condiciones y por disminución de la LRP-1 se elevan los niveles de péptido β A, los cuales incrementan la toxicidad en los mecanismos antes mencionados y esto lleva a una disminución del NO con una consecuente vasoconstricción de los vasos sanguíneos. De esta forma se exagera el daño por hipoperfusión cerebral, en tanto el HIF-1 inducido por este mecanismo activa la β -secretasa de la ruta amiloidogénica que crea más péptido amiloide. De esta forma se mantiene un ciclo de exacerbación de daño que conduce a una muerte neuronal y, por tanto, a un deterioro cognitivo. ACh: acetilcolina; AChE: acetilcolinesterasa; ATP: trifosfato de adenosina; β A: beta amiloide; HIF-1: factor de hipoxia inducido-1; LRP-1: proteína 1 relacionada con la lipoproteína de baja densidad; NMDA: N-metil-d-aspartato; NO: óxido nítrico.

Todos estos mecanismos moleculares convergen entre sí, lo que resulta en la activación glial, disfunción de la BHE, muerte celular y desmielinización axonal^{32,40}. Por tanto, se inducen alteraciones cerebrales como lesiones en la materia blanca, la producción de microinfartos cerebrales, así como atrofia hipocámpal. Cada uno de estos cambios estructurales causa interrupción en la red neuronal y conectividad funcional que finalmente conducen (o contribuyen) al deterioro cognitivo^{32,39}.

También se ha descrito que la hipoperfusión crónica cerebral provocada por alteraciones vasculares induce un aumento de la expresión del factor de hipoxia inducido-1 (HIF-1) el cual es capaz de activar la β -secretasa y en consecuencia aumentar la expresión de péptido β A⁴¹. En este sentido, la acumulación del péptido β A en el cerebro y en los vasos sanguíneos bajo estas condiciones se debe más a un fallo en el proceso de aclaramiento que por una sobre acumulación *per se*³⁸; y es

que dentro de los principales mecanismos de aclaramiento del péptido se encuentran la BHE (85%), el fluido intersticial (a través del flujo sanguíneo cerebral) y la degradación enzimática por la glía⁴², los cuales están afectados por las enfermedades vasculares. La disrupción de la BHE inducida por una afectación vascular o por la presencia de altas concentraciones de péptido β A condiciona un aumento en la cantidad del péptido neurotóxico acumulado al afectar la eficacia de su aclaramiento y su interacción con la proteína-1 relacionada con la lipoproteína de baja densidad (LRP-1), la cual es la encargada del proceso de eliminación del péptido en el cerebro^{38,42,43}.

A su vez, la presencia prolongada de péptido β A en la región cerebral desencadena procesos inflamatorios y neurodegenerativos⁴⁴ característicos de la EA^{38,42}. Estos cambios moleculares conducen a la formación de ovillos neurofibrilares, así como a la disfunción neuronal y sináptica²⁶. Así mismo, la agregación del péptido β A induce un desequilibrio en el sistema antioxidante, lo que incrementa la formación de ERO que reaccionan rápidamente con proteínas, lípidos y/o ADN, lo que da lugar a la formación de productos dañinos como proteínas oxidadas tóxicas y lípidos peroxidados como el 4-hidroxi-2-nonenal (HNE) y el 2-propenal (acroleína)^{26,45,46}. Este incremento en los niveles de ERO altera la sensibilidad a las modificaciones oxidativas de enzimas como la glutamina sintetasa y la creatina cinasa, que son críticas para la función neuronal^{26,45,46}. También se ha observado que la acumulación celular del péptido β A induce la despolarización de la membrana sináptica, influjo excesivo de calcio y daño mitocondrial^{26,27,47,48}. A nivel mitocondrial, cuando el precursor del péptido β A, la proteína precursora del amiloide (APP) se acumula en la membrana, es capaz de bloquear la translocación de metabolitos y proteínas, lo que provoca la interrupción de la cadena de transporte de electrones (CTE), incrementándose a su vez la disfunción mitocondrial⁴⁹.

El péptido β A también induce una desregulación de la producción de óxido nítrico (NO) endotelial, lo que provoca una contracción de las paredes internas de los vasos sanguíneos, y de esta forma impide la dilatación del músculo que forma las paredes de arterias y venas bajo condiciones fisiológicas^{50,51}. Esta contracción de los vasos sanguíneos incrementa la ocurrencia de hipoperfusión sanguínea a varios órganos y entre ellos al cerebro, el cual es altamente sensible a las variaciones de oxígeno y glucosa^{50,51}.

Se plantea que entre los posibles mecanismos por el cual el péptido β A afecta a la desregulación del NO es a partir de la alteración de la homeostasis del Ca^{2+}

citoplasmática y por la presencia de estrés oxidativo al aumentar los niveles de peroxinitrito como radical libre⁵². Además, la inactivación de la óxido nítrico sintasa (ONS) endotelial, la cual es la encargada de generar NO en los endotelios vasculares, puede aumentar la expresión de enzimas encargadas de la producción de péptidos amiloides como la β -secretasa, lo que potencia un ciclo de exacerbación del daño vascular y cognitivo⁵².

La transmisión colinérgica es otro de los elementos alterados tanto por las enfermedades vasculares como por la EA, lo cual lleva a la manifestación de alteraciones cognitivas⁵³⁻⁵⁵. Esta idea se halla fundamentada en que se han encontrado pacientes con reducción de las terminales nerviosas colinérgicas, disminución de la actividad de la colina acetiltransferasa (enzima responsable de la síntesis de ACh) en el hipocampo^{53,55}, así como una degeneración de la neurotransmisión colinérgica nicotínica con la correspondiente reducción del número de receptores³⁶.

Modelos experimentales de demencia mixta

Los modelos animales son empleados para simular las patologías y condiciones de las enfermedades en estudio, lo cual permite la evaluación de compuestos con potencial para actuar sobre determinado(s) blanco(s) de la cascada fisiopatológica de la enfermedad en cuestión²⁷. En este caso, una alternativa para inducir cambios neurobioquímicos y conductuales característicos de la EA es el modelo de administración intracerebroventricular de diferentes fragmentos de péptidos β A en roedores. Evidencia del impacto del péptido β A en el aprendizaje y la memoria se ha confirmado por un amplio número de pruebas conductuales que evalúan la memoria de referencia, de trabajo, de reconocimiento y asociativa en modelos murinos mediante la administración unilateral o bilateral del péptido β A⁵⁶⁻⁵⁹. A su vez, este modelo de EA inducido por péptido β A es uno de los más reportados para la evaluación de nuevos candidatos terapéuticos^{1,27,58}.

Por otro lado, la oclusión bilateral de las arterias carótidas comunes (OBACC) se considera un modelo de hipoperfusión cerebral, el cual es capaz de inducir un daño secundario en la sustancia blanca, la corteza y el hipocampo mediante la disrupción de la BHE, altos niveles de ERO, así como elevadas respuestas inflamatorias^{31,60,61}. El objetivo de esta cirugía es modelar la hipoperfusión crónica cerebral global que ocurre en el envejecimiento o situaciones patológicas como insuficiencia cardíaca o estenosis carotídea⁶², así como inducir los cambios

neuronales y cognitivos que se producen, asociados a la disminución de la irrigación sanguínea^{31,61,63}.

Recientemente en la literatura se han descrito dos modelos murinos de comorbilidad (enfermedad vascular + EA) que mimetiza la DM con el empleo de ratas como animales de experimentación. En uno de ellos se administra mediante cirugía estereotáxica y de manera concomitante endotelina-1 (potente agente vasoconstrictor, 60 pmol/3 ul) y péptido βA_{25-35} (50 nmol/10 ul) en ratas Wistar⁶⁴⁻⁶⁷. En estos estudios se identificó, mediante marcadores inmunohistoquímicos, el aumento de la neuroinflamación en el hipocampo, así como un deterioro cognitivo⁶⁷. También se manifestaron variaciones en la permeabilidad de la BHE⁶⁵ en las ratas que fueron dañadas con ambos péptidos, y acumulación de placas de amiloide tanto en hipocampo como en cuerpo estriado. Por otro lado, las alteraciones cognitivas y moleculares encontradas fueron de mayor magnitud en relación con lo reportado solamente con la administración de uno de estos péptidos de manera independiente^{65,66}.

El otro modelo de DM encontrado en la literatura se induce mediante una hipoperfusión crónica cerebral empleando el modelo de OBACC junto a la administración intracerebroventricular de péptido βA_{25-35} (50 nmol/10 ul) en ratas^{63,68}. En este modelo, al igual que en el anterior, existe un incremento tanto de la inflamación como de las ERO, además de un mayor deterioro de la memoria espacial cuando fueron inducidos los daños de manera concomitante (OBACC + péptido βA_{25-35}), en comparación con los grupos de animales que solo recibieron uno de los dos daños (OBACC o péptido βA_{25-35})⁶³. Específicamente, en este modelo experimental, el daño permanente inducido por la OBACC acelera la angiopatía cerebral amiloide (deposición de péptido βA en los vasos sanguíneos) y exacerba el déficit cognitivo y vascular. En comparación con el daño inducido por la endotelina-1, el cual es transitorio y focal, la hipoperfusión crónica cerebral se asemeja al debilitamiento vascular y obstrucción de los vasos sanguíneos que ocurren en las personas envejecidas⁶⁹.

Tratamientos para la demencia mixta

La mayoría de las investigaciones preclínicas en el campo de las demencias, ha sido casi exclusivamente enfocadas a modelos de la EA y pocas a conocer el impacto de las alteraciones vasculares en el incremento del deterioro cognitivo en pacientes con demencia. En la actualidad existen cuatro compuestos para su uso clínico en pacientes que sufren de demencias,

tales como inhibidores de la colinesterasa (donepezilo, rivastigmina y galantamina) y un antagonista del receptor del ácido *N*-metil-d-aspartico (memantina) tienen efectos terapéuticos sobre los síntomas, pero no ralentizan eficazmente la progresión de la enfermedad⁷⁰. Aunque se han hecho grandes esfuerzos para desarrollar nuevos medicamentos para enfrentar la demencia, los ensayos clínicos actuales todavía no han dado resultados prometedores^{71,72}.

En la actualidad no existe algún tratamiento aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) dirigido específicamente a la DM³⁵. Los tratamientos disponibles están enfocados en la atenuación de los síntomas relacionados con la pérdida de la memoria y trastornos cognitivos en la EA y a la prevención de enfermedades vasculares (Tabla 1). Además se promueven estilos de vida saludables, incluyendo la realización de actividad física, no fumar y mantener una alimentación equilibrada para la disminución de los factores de riesgo asociados.

La experiencia frente al elevado porcentaje de fracaso de nuevos compuestos terapéuticos en ensayos clínicos ha conducido a un cambio en la estrategia terapéutica de la mayoría de las enfermedades que cursan con neurodegeneración como la EA⁸². Este nuevo paradigma se enfoca en un diseño de nuevas moléculas que posean la capacidad de incidir en varios de los eventos patológicos de la enfermedad; es decir, una molécula con múltiples dianas farmacológicas o multiblancos⁸³.

Conclusiones

La evidencia clínico-patológica ha mostrado una asociación entre la presencia de lesiones vasculares y la gravedad del deterioro cognitivo en pacientes con demencia. Aunque, hasta la fecha, la interacción de los mecanismos patogénicos de las alteraciones vasculares y su vínculo con la EA en la aparición y gravedad del daño neuronal y cognitivo, no está totalmente esclarecida¹⁰. Por ello es necesario continuar los estudios dirigidos a la identificación de posibles dianas y para la evaluación de la eficacia terapéutica de nuevos candidatos en un escenario clínicamente relevante¹⁰. En este sentido, es importante la realización de modelos preclínicos que involucren déficits vasculares (p. ej., hipoperfusión cerebral crónica) junto a la EA.

En este contexto, es necesario encontrar fármacos que puedan actuar en algunas de las cascadas fisiopatológicas de la enfermedad, en este caso, la experiencia frente al elevado porcentaje de fracasos de nuevos

Tabla 1. Terapias usadas para tratar la demencia

Terapias	Acción farmacológica	Referencias
Trasplante de: – Células progenitoras endoteliales – Células de la médula ósea – Células de la sangre del cordón umbilical humano	Inducen la secreción de factores tróficos, aumentan la angiogénesis, la neurogénesis y la remodelación de la sustancia blanca después de alteraciones vasculares, por lo que podrían ser terapias prometedoras para atenuar la disfunción cognitiva	73,74
Memantina	Antagonista del receptor NMDA. Está aprobada por la FDA para el tratamiento de la EA. En pacientes con demencia vascular de gravedad leve a moderada, el tratamiento con memantina ha demostrado que mejora la cognición	75
Donepezilo	Inhibe de forma reversible la acetilcolinesterasa. Puede atravesar fácilmente la BHE, es bien tolerado en humanos y mejora el funcionamiento cognitivo. Sin embargo, puede provocar efectos secundarios gastrointestinales y debe utilizarse con precaución.	76,77
Resveratrol	Se dirige a la demencia con la reducción del estrés oxidativo, y mejora la cognición posiblemente por medio de sus acciones antiinflamatorias y antiapoptóticas	78,79
Estatinas Simvastatina	Reducen los niveles de colesterol en sangre con el objetivo de prevenir el desarrollo de un accidente cerebrovascular en aquellos pacientes con hipertensión arterial u otra patología	31
Inhibidores del TNF- α	Revierten significativamente los déficits cognitivos dependientes del hipocampo al atenuar la expresión de los factores inflamatorios	80, 81

BHE: barrera hematoencefálica; EA: enfermedad de Alzheimer; FDA: Food and Drug Administration; NMDA: *N*-metil-d-aspartato; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

compuestos terapéuticos en ensayos clínicos ha conducido a un cambio en la estrategia terapéutica de la mayoría de las enfermedades que cursan con neurodegeneración como la EA. Este nuevo paradigma se enfoca en un diseño de nuevas moléculas que posean la capacidad de incidir en varios de los eventos patológicos de la enfermedad; es decir, una molécula con múltiples dianas farmacológicas o multiblancos. Aunque se necesitan urgentemente más estudios para aumentar la capacidad de diagnosticar y tratar la DM, también es necesario tratar de conducir a un mejor reconocimiento y, posiblemente, a una mejor prevención de este trastorno mediante la concientización de los efectos adversos que pueden tener los desórdenes vasculares en el padecimiento y aceleración de demencia en las personas, principalmente en las envejecidas.

Contribución de los autores

Conceptualización: Enrique García-Alfonso, Yanier Núñez-Figueroa. Investigación: Enrique García-Alfonso. Metodología: Enrique García-Alfonso. Escritura del manuscrito artículo: Enrique García-Alfonso. Revisión y edición del manuscrito artículo: Enrique García-Alfonso y Yanier Núñez-Figueroa.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado algún tipo

de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Saraceno C, Musardo S, Marcello E, Pelucchi S, Di Luca M. Modeling Alzheimer's disease: from past to future. *Front Pharmacol*. 2013;4:77.
- Eshraghi M, Adilmoghaddam A, Mahmoodzadeh A, Sharifzad F, Yasavoli-Sharahi H, Lorzadeh S, et al. Alzheimer's disease pathogenesis: Role of autophagy and mitophagy focusing in microglia. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3330.
- Wimo A, Seeher K, Cataldi R, Cyhlarova E, Dielemann JL, Frisell O, et al. The worldwide costs of dementia in 2019. *Alzheimers Dement*. 2023;19(7):2865-73.
- Abdelrahman S, Alghrably M, Lachowicz JI, Emwas A-H, Hauser CA, Jaremko M. "What doesn't kill you makes you stronger": future applications of amyloid aggregates in biomedicine. *Molecules*. 2020;25(22):5245.
- Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina M. World Alzheimer report 2015. The global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends [Internet]. *Alzheimer's Disease International*; 2015. Disponible en: <https://www.alzint.org/urworldalzheimerreport2015summary.pdf>
- Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(5):347-60.
- Fierini F. Mixed dementia: Neglected clinical entity or nosographic artifact? *J Neurol Sci*. 2020;410:116662.
- Giebel C. The future of dementia care in an increasingly digital world. *Taylor & Francis*; 2023.
- Schwertner E, Pereira JB, Xu H, Secnik J, Winblad B, Eriksdotter M, et al. Behavioral and psychological symptoms. *J Alzheimers Dis*. 2022;87(3):1307-18.
- Custodio N, Montesinos R, Lira D, Herrera-Pérez E, Bardales Y, Valeriano-Lorenzo L. Mixed dementia: A review of the evidence. *Dement Neuropsychol*. 2017;11:364-70.
- Taylor RA, Gilson A, Chi L, Haimovich AD, Crawford A, Brandt C, et al. Dementia risk analysis using temporal event modeling on a large real-world dataset. *Sci Rep*. 2023;13(1):22618.
- Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, et al. Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(4):366-70.
- Troncoso JC, Zonderman AB, Resnick SM, Crain B, Pletnikova O, O'Brien RJ. Effect of infarcts on dementia in the Baltimore longitudinal study of aging. *Ann Neurol*. 2008;64(2):168-76.
- Schneider JA, Aggarwal NT, Barnes L, Boyle P, Bennett DA. The neuropathology of older persons with and without dementia from community versus clinic cohorts. *J Alzheimers Dis*. 2009;18(3):691-701.
- Yu W, Li Y, Hu J, Wu J, Huang Y. A study on the pathogenesis of vascular cognitive impairment and dementia: The chronic cerebral hypoperfusion hypothesis. *J Clin Med*. 2022;11(16):4742.
- Papadopoulos P, Rosa-Neto P, Rochford J, Hamel E. Pioglitazone improves reversal learning and exerts mixed cerebrovascular effects in a mouse model of Alzheimer's disease with combined amyloid- β and cerebrovascular pathology. *PLoS One*. 2013;8(7):e68612.
- Denver P, D'Adamo H, Hu S, Zuo X, Zhu C, Okuma C, et al. A novel model of mixed vascular dementia incorporating hypertension in a rat model of Alzheimer's disease. *Front Physiol*. 2019;10:1269.
- Chin KS. Pathophysiology of dementia. *Aust J Gen Pract*. 2023;52(8):516-21.
- Polanco JC, Li C, Bodea L-G, Martínez-Marmol R, Meunier FA, Götz J. Amyloid- β and tau complexity-towards improved biomarkers and targeted therapies. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(1):22-39.
- Davies P. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*. 1976;308(8000):1403.
- Mohammad D, Chan P, Bradley J, Lancôt K, Herrmann N. Acetylcholinesterase inhibitors for treating dementia symptoms-a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(9):1009-19.
- Ridge PG. Mitochondria and Alzheimer's disease: the role of mitochondrial genetic variation. *Curr Genet Med Rep*. 2018;6:1-10.
- Yao J, Diaz Brinton R. Targeting mitochondrial bioenergetics for Alzheimer's prevention and treatment. *Curr Pharm Des*. 2011;17(31):3474-9.
- Swerdlow RH, Koppel S, Weidling I, Hayley C, Ji Y, Wilkins HM. Mitochondria, cybrids, aging, and Alzheimer's disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;146:259-302.
- Swerdlow RH. Mitochondria and mitochondrial cascades in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1403-16.
- Chen G-F, Xu T-H, Yan Y, Zhou Y-R, Jiang Y, Melcher K, Xu HE. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol Sinica*. 2017;38(9):1205-35.
- Penke B, Szcs M, Bogár F. Oligomerization and conformational change turn monomeric β -amyloid and tau proteins toxic: their role in Alzheimer's pathogenesis. *Molecules*. 2020;25(7):1659.
- Solis E, Hascup KN, Hascup ER. Alzheimer's disease: the link between amyloid- β and neurovascular dysfunction. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(4):1179-98.
- Yan S, Qi Z, An Y, Zhang M, Qian T, Lu J. Detecting perfusion deficit in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment patients by resting-state fMRI. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49(4):1099-104.
- Ruitenbergh A, Den Heijer T, Bakker SL, van Swieten JC, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study. *Ann Neurol*. 2005;57(6):789-94.
- Venkat P, Chopp M, Chen J. Models and mechanisms of vascular dementia. *Exp Neurol*. 2015;272:97-108.
- Duncombe J, Kitamura A, Hase Y, Ihara M, Kalaria RN, Horsburgh K. Chronic cerebral hypoperfusion: a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. Closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia. *Clin Sci*. 2017;131(19):2451-68.
- 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.
- Parodi-Rullán R, Sone JY, Fossati S. Endothelial mitochondrial dysfunction in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2019;72(4):1019-39.
- Alzheimer's Society. What is dementia? [Internet]. *Alzheimer's Society*; 2023. Disponible en: <https://www.alzheimers.org.uk/about-dementia>
- Kalaria R. Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2002;203:29-34.
- Jellinger KA. The enigma of mixed dementia. *Alzheimers Dement*. 2007;3(1):40-53.
- Kisler K, Nelson AR, Montagne A, Zlokovic BV. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(7):419-34.
- Poh L, Sim WL, Jo D-G, Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, et al. The role of inflammasomes in vascular cognitive impairment. *Mol Neurodegener*. 2022;17(1):1-28.
- Rajeev V, Chai YL, Poh L, Selvaraji S, Fann DY, Jo D-G, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a critical feature in unravelling the etiology of vascular cognitive impairment. *Acta Neuropathol Commun*. 2023;11(1):93.
- Zhang X, Wu B, Nie K, Jia Y, Yu J. Effects of acupuncture on declined cerebral blood flow, impaired mitochondrial respiratory function and oxidative stress in multi-infarct dementia rats. *Neurochem Int*. 2014;65:23-9.
- Goulay R, Mena Romo L, Hol EM, Dijkhuizen RM. From stroke to dementia: a comprehensive review exposing tight interactions between stroke and amyloid- β formation. *Transl Stroke Res*. 2020;11(4):601-14.
- Ahmad A, Patel V, Xiao J, Khan MM. The role of neurovascular system in neurodegenerative diseases. *Mol Neurobiol*. 2020;57:4373-93.
- Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron*. 2008;57(2):178-201.
- Yatin SM, Yatin M, Aulick T, Ain KB, Butterfield DA. Alzheimer's amyloid β -peptide associated free radicals increase rat embryonic neuronal polyamine uptake and ornithine decarboxylase activity: protective effect of vitamin E. *Neurosci Lett*. 1999;263(1):17-20.
- Varadarajan S, Kanski J, Aksenova M, Lauderback C, Butterfield DA. Different mechanisms of oxidative stress and neurotoxicity for Alzheimer's A β (1-42) and A β (25-35). *J Am Chem Soc*. 2001;123(24):5625-31.
- Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature*. 2004;430(7000):631-9.
- Ezeani M, Omabe M. A new perspective of lysosomal cation channel-dependent homeostasis in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*. 2016;53:1672-8.
- Anandatheerthavarada HK, Biswas G, Robin M-A, Avadhani NG. Mitochondrial targeting and a novel transmembrane arrest of Alzheimer's amyloid precursor protein impairs mitochondrial function in neuronal cells. *J Cell Biol*. 2003;161(1):41-54.
- Gentile MT, Vecchione C, Maffei A, Aretini A, Marino G, Poulet R, et al. Mechanisms of soluble β -amyloid impairment of endothelial function. *J Biol Chem*. 2004;279(46):48135-42.
- Toda N. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2012;32(3):569-78.
- Park L, Anrather J, Zhou P, Frys K, Pitstick R, Younkin S, et al. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species mediate the cerebrovascular dysfunction induced by the amyloid β peptide. *J Neurosci*. 2005;25(7):1769-77.
- Katsouri L, Lim YM, Blondrath K, Eleftheriadou I, Lombardero L, Birch AM, et al. PPAR γ -coactivator-1 α gene transfer reduces neuronal loss and amyloid- β generation by reducing β -secretase in an Alzheimer's disease model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(43):12292-7.
- Liu Q, Zhu Z, Teipel SJ, Yang J, Xing Y, Tang Y, et al. White matter damage in the cholinergic system contributes to cognitive impairment in subcortical vascular cognitive impairment, no dementia. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:47.

55. Mitra S, Behbahani H, Eriksdotter M. Innovative therapy for Alzheimer's disease-with focus on biodelivery of NGF. *Front Neurosci.* 2019;13:38.
56. Jang JH, Kim CY, Lim SH, Yang CH, Song KS, Han HS, et al. Neuroprotective effects of *Triticum aestivum* L. against β -Amyloid-induced cell death and memory impairments. *Phytother Res.* 2010;24(1):76-84.
57. Bagheri M, Joghataei M-T, Mohseni S, Roghani M. Genistein ameliorates learning and memory deficits in amyloid β (1-40) rat model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Learn Mem.* 2011;95(3):270-6.
58. Tucci P, Mhillaj E, Morgese MG, Colaianna M, Zotti M, Schiavone S, et al. Memantine prevents memory consolidation failure induced by soluble beta amyloid in rats. *Front Behav Neurosci.* 2014;8:332.
59. Zhi WH, Zeng YY, Lu ZH, Qu WJ, Chen WX, Chen L, et al. Simvastatin exerts anti-amnesic effect in $A\beta$ 25-35-injected mice. *CNS Neurosci Ther.* 2014;20(3):218-26.
60. Soria G, Tudela R, Márquez-Martín A, Camón L, Bataille D, Muñoz-Moreno E, et al. The ins and outs of the BCCAO model for chronic hypoperfusion: a multimodal and longitudinal MRI approach. *PLoS One.* 2013;8(9):e74631.
61. 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.
62. Ciacciarelli A, Sette G, Giubilei F, Orzi F. Chronic cerebral hypoperfusion: An undefined, relevant entity. *J Clin Neurosci.* 2020;73:8-12.
63. Choi B-R, Lee SR, Han J-S, Woo S-K, Kim KM, Choi D-H, et al. Synergistic memory impairment through the interaction of chronic cerebral hypoperfusion and amyloid toxicity in a rat model. *Stroke.* 2011;42(9):2595-604.
64. Amtul Z. Why therapies for Alzheimer's disease do not work: Do we have consensus over the path to follow? *Ageing Res Rev.* 2016;25:70-84.
65. Amtul Z, Yang J, Lee T-Y, Cechetto DF. Pathological changes in microvascular morphology, density, size and responses following comorbid cerebral injury. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:47.
66. Whitehead S, Cheng G, Hachinski V, Cechetto DF. Interaction between a rat model of cerebral ischemia and β -amyloid toxicity: II. Effects of triflusal. *Stroke.* 2005;36(8):1782-9.
67. Amtul Z, Whitehead SN, Keeley RJ, Bechberger J, Fisher AL, McDonald RJ, et al. Comorbid rat model of ischemia and β -Amyloid toxicity: striatal and cortical degeneration. *Brain Pathol.* 2015;25(1):24-32.
68. Kim HY, Back DB, Choi B-R, Choi D-H, Kwon KJ. Rodent models of post-stroke dementia. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10750.
69. Jing Z, Shi C, Zhu L, Xiang Y, Chen P, Xiong Z, et al. Chronic cerebral hypoperfusion induces vascular plasticity and hemodynamics but also neuronal degeneration and cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(8):1249-59.
70. Zhang F, Zhong R-J, Cheng C, Li S, Le W-D. New therapeutics beyond amyloid- β and tau for the treatment of Alzheimer's disease. *Acta Pharmacol Sinica.* 2021;42(9):1382-9.
71. Vaz M, Silvestre S. Alzheimer's disease: Recent treatment strategies. *Eur J Pharmacol.* 2020;887:173554.
72. Huang Y-Y, Teng T, Giovane CD, Wang R-Z, Suckling J, Shen X-N, et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a network meta-analysis. *Age Ageing.* 2023;52(6):afad091.
73. Yan T, Venkat P, Ye X, Chopp M, Zacharek A, Ning R, et al. HUCBC s Increase angiotensin 1 and induce neurorestorative effects after stroke in T1 DM rats. *CNS Neurosci Ther.* 2014;20(10):935-44.
74. Cui X, Chopp M, Shehadah A, Zacharek A, Kuzmin-Nichols N, Sanberg CD, et al. Therapeutic benefit of treatment of stroke with simvastatin and human umbilical cord blood cells: neurogenesis, synaptic plasticity, and axon growth. *Cell Transplant.* 2012;21(5):845-56.
75. Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection. *Prog Neurobiol.* 2014;115:157-88.
76. Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, Kertesz A, et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology.* 2003;61(4):479-86.
77. Wilkinson D, Roman G, Salloway S, Hecker J, Boundy K, Kumar D, et al. The long-term efficacy and tolerability of donepezil in patients with vascular dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010;25(3):305-13.
78. Ma X, Sun Z, Liu Y, Jia Y, Zhang B, Zhang J. Resveratrol improves cognition and reduces oxidative stress in rats with vascular dementia. *Neural Regen Res.* 2013;8(22):2050.
79. Li X-M, Zhou M-T, Wang X-M, Ji M-H, Zhou Z-Q, Yang J-J. Resveratrol pretreatment attenuates the isoflurane-induced cognitive impairment through its anti-inflammation and-apoptosis actions in aged mice. *J Mol Neurosci.* 2014;52:286-93.
80. Belarbi K, Jopson T, Tweedie D, Arellano C, Luo W, Greig NH, et al. TNF- α protein synthesis inhibitor restores neuronal function and reverses cognitive deficits induced by chronic neuroinflammation. *J Neuroinflamm.* 2012;9(1):1-13.
81. Tweedie D, Sambamurti K, Greig NH. TNF- α inhibition as a treatment strategy for neurodegenerative disorders: new drug candidates and targets. *Curr Alzheimer Res.* 2007;4(4):378-85.
82. Onyango IG, Dennis J, Khan SM. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease and the rationale for bioenergetics based therapies. *Ageing Dis.* 2016;7(2):201.
83. Kabir MT, Uddin MS, Mamun AA, Jeandet P, Aleya L, Mansouri RA, et al. Combination drug therapy for the management of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3272.