

Recomendaciones para la anestesia de pacientes  
afectados por

## **Arteriopatía Cerebral Autosómica Dominante con Infartos Subcorticales y Leucoencefalopatía; CADASIL**

**Nombre de la enfermedad:** ARTERIOPATÍA CEREBRAL AUTOSÓMICA DOMINANTE CON INFARTOS SUBCORTICALES Y LEUCOENCEFALOPATÍA; CADASIL (acrónimo en inglés de "Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy").

**CIE 10:** F01 Demencia vascular; F01.2 Demencia vascular subcortical.

**Sinónimos:** Demencia hereditaria multiinfarto. CASIL.

### **Resumen de la enfermedad:**

CADASIL es una enfermedad hereditaria autosómica dominante que afecta a las arteriolas. La enfermedad es clasificada como una arteriopatía no arteriosclerótica, que resulta en infartos cerebrales subcorticales múltiples con migraña, accidentes vasculares cerebrales y lesión de la sustancia blanca con el resultado de demencia, alteración cognitiva y otros síntomas.

Su prevalencia es 1-9 / 100.000. CADASIL es la enfermedad monogénica de pequeños vasos cerebrales más frecuente, y recientemente se le ha prestado más atención como un modelo de enfermedades de pequeños vasos, a la vez que se ha incrementado el número de casos. Su prevalencia debe ser unas 100 veces las estimaciones actuales de la prevalencia mínima, lo que sugiere que CADASIL es mucho más prevalente de lo que se había supuesto.

En la mayoría de casos es consecuencia de una mutación en el gen NOTCH3 gen localizado en el cromosoma 19 (mapa de gen y locus 19p.13.2-p13.1).

El gen NOTCH3 codifica la proteína Notch3, un receptor de membrana que interviene en la diferenciación celular (embrión), y que está implicado en el desarrollo de los vasos (y de la especialización del vaso a arterial, venoso o capilar). La alteración resulta en un defecto de un residuo cisteína de la proteína Notch3, que cambia su aspecto conformacional y se inhibe su función de receptor. Además las proteínas no pueden ser metabolizadas y se acumulan en la membrana de las células de músculo liso de la pared arterial. Aunque es una arteriopatía generalizada que implica a las arterias de pequeño y mediano tamaño, afecta predominantemente al sistema nervioso central (sin embargo otros sistemas vasculares pueden verse afectados, especialmente cuando la enfermedad progresa y empeora).

La enfermedad suele darse en individuos alrededor de los 45 años o más jóvenes. El cuadro clínico consiste en (ver tabla 1 para resumen): crisis de migraña, accidentes vasculares isquémicos subcorticales, síntomas neuropsiquiátricos y demencia con alteraciones cognitivas. Ocurre un deterioro grave en unos 25 años como promedio. Aparece evidencia de hipoperfusión cerebral de manera temprana en el desarrollo de la enfermedad, especialmente de noche (lo cual puede empeorar las lesiones de sustancia blanca) pero los estudios que evalúan la autoregulación cerebral son contradictorios.

Además hay un aumento del riesgo de muerte súbita de origen cardiaco: está asociado con una disminución significativa en la variabilidad de la frecuencia cardiaca, que es consistente con anomalías en el control autonómico del corazón; y son más frecuentes arritmias cardíacas, variabilidad del índice QT e infarto de miocardio.

La esperanza de vida está reducida. Se ha comunicado 64,6 años en varones y 70,7 años en mujeres (en una serie de 411 sujetos). La neumonía en pacientes con discapacidad fue la causa principal de muerte (38%), y se observó también un elevado número de muerte súbita inesperada, hasta 26%.

La enfermedad incluye casos con historia de hipertensión y focos de destrucción isquémica en la sustancia blanca profunda de los hemisferios cerebrales. El córtex está preservado habitualmente lo que contrasta con el cuadro clínico que puede parecerse a la demencia de la enfermedad de Alzheimer. De hecho la enfermedad puede simular varias enfermedades neurológicas tanto centrales como periféricas (tabla 2).

Los criterios diagnósticos han sido publicados por Davous et al, y actualizados por Mizuta et al. Puede hallarse una revisión reciente de la enfermedad en Hack R, et al.

Además de test genéticos, Los procedimientos diagnósticos de imagen incluyen RM, RM funcional, RM 3D y RM de 7 tesla.

No se ha desarrollado un tratamiento específico. Los pacientes pueden recibir tratamiento sintomático: acetazolamida, valproato sódico (migraña), inhibidores de la acetilcolina (para el deterioro cognitivo), fármacos antiagregantes plaquetarios (prevención primaria y secundaria del ictus isquémico). Estos últimos están en discusión debido a un posible riesgo hemorrágico aumentado.

---

La medicina evoluciona constantemente y quizá haya nuevos conocimientos no actualizados en este documento.



Las recomendaciones no son reglas estrictas, sino un marco de referencia para guiar la toma de decisiones.

Cada paciente es único y las circunstancias individuales deben guiar el cuidado médico.

El diagnóstico puede ser erróneo; en caso de duda, debe ser confirmado.

---



**Puede encontrar más información sobre la enfermedad, centros de referencia y asociaciones de pacientes en Orphanet: [www.orpha.net](http://www.orpha.net)**

---

**Cirugía habitual**

[www.orphananesthesia.eu](http://www.orphananesthesia.eu)

No hay procedimientos quirúrgicos relacionados específicamente con la enfermedad.

### **Tipo de anestesia**

---

Una búsqueda en Pubmed, con el término *CADASIL (Title and Abstract) AND 2013 to June 2019 (Date Publication)* ha mostrado 421 referencias. Al añadir *Anesthesia* se obtuvo 5 artículos.

Se ha empleado tanto anestesia general (balanceada) como regional (subaracnoidea y combinada subaracnoidea-epidural).

Se ha publicado muy pocos casos (cuatro en nuestro conocimiento).

El objetivo principal es mantener la presión de perfusión cerebral mediante la presión arterial sistémica y reposición de volumen. Si se precisa, se prefiere vasopresores directos, aunque los indirectos se han empleado sin problemas (a baja dosis).

Debe evitarse tanto la hipo como la hipercapnia debido a que los límites de la autoregulación son desconocidos.

### **Procedimientos diagnósticos preoperatorios adicionales necesarios (además de los cuidados estándar)**

---

No se precisan procedimientos adicionales preoperatorios en relación con la anestesia.

El diagnóstico definitivo es la demostración de la mutación del gen NOTCH3 o el hallazgo de depósito de sustancia GOM en la biopsia de la piel o de las aretrias pequeñas de los nervios periféricos.

Ver Anexo 2.

### **Preparación especial para el tratamiento de la vía aérea**

---

No se precisa.

### **Preparación especial para transfusión o administración de productos hemáticos**

---

No se precisa (dependiendo del tipo de cirugía).

### **Preparación especial para anticoagulación**

---

Los pacientes suelen llevar tratamiento con antiagregantes plaquetarios por el riesgo de trombosis. Esto se debe considerar con relación al uso de técnicas neuraxiales y hemorragia intraoperatoria. Supuesto el procedimiento no es urgente, debe seguirse los tiempos de demora recomendados.

La antiagregación debe restablecerse lo antes posible.

## **Precauciones para el posicionamiento, transporte o movilización del paciente**

No se precisan. Considerar el nivel de retraso mental o alteración neurológica.

## **Interacciones entre medicación crónica del paciente y fármacos anestésicos**

-tratamiento con antiagregantes plaquetarios (ver antes). Aunque no hay ensayos clínicos controlados publicados, el tiempo de hemorragia estará probablemente aumentado y las complicaciones hemorrágicas perioperatorias pueden darse. Debe tenerse en cuenta en cirugía electiva,

-se está empleando anticolinesterásicos para el tratamiento de los problemas cognitivos en pacientes de CADASIL, a pesar de resultados negativos en un único ensayo clínico. Pueden desencadenarse bradicardia/asístole, bloqueos de rama o atrioventriculares en pacientes en tratamiento. Retirar los anticolinesterásicos durante la hospitalización podría desencadenar delirio,

-fármacos antiepilépticos si hay epilepsia: consultar al neurólogo si se precisa control de niveles en sangre,

-fármacos antihipertensivos si hay hipertensión arterial,

-si está en tratamiento con acetazolamida: control de electrolitos en sangre.

## **Procedimiento anestésico**

Se puede emplear anestesia general (intravenosa o balanceada) y regional (neuraxial central o bloqueos periféricos y bloqueos de plexos nerviosos).

En un caso de neurocirugía (drenaje ventriculoperitoneal para tratar una hemorragia intracraneal), tras inducción iv con propofol-fentanilo, se empleó anestesia balanceada con inhalatorios (enflurano), con relajación muscular (rocuronio) e infiltración local con bupivacaina 0,25%. La PAM fue mantenida por encima de 80 mmHg. Sugammadex fue usado para la reversión del bloqueo neuromuscular. Se observó mejoría progresiva de los síntomas en el postoperatorio.

Se ha publicado un caso de diagnóstico postoperatorio de CADASIL en un varón de 69 años que desarrolló confusión, mareo, hemiparesia derecha y bradilalia tras cirugía ortopédica. Los síntomas mejoraron rápidamente tras hidratación con fluidos y antiagregantes y recuperó su estado mental previo en 3 días. Dos familiares del paciente (la madre y un hermano) habían sufrido ictus y los test genéticos fueron positivos para una mutación del gen NOTCH3.

## **Monitorización especial o adicional**

Como en los pacientes con enfermedad moyamoya, la monitorización de la saturación cerebral regional de oxígeno (como NIRS, Equanox, etc.) puede ser útil y da alerta rápida de hipoxia cerebral (al menos en la región cortical sobre la que se colocan) en

caso de hipotensión sistémica, hipocapnia o anemia. Deben colocarse, si es posible, antes de la inducción de la anestesia para obtener valores basales del paciente.

tal como en niños con parálisis cerebral, la monitorización del EEG procesado (BIS, Entropía, etc.) probablemente no es útil para evaluar la profundidad de la anestesia en pacientes con demencia. Sin embargo, es útil conocer el nivel basal (despierto) para saber que valores esperar al despertar.

Se recomienda presión arterial invasiva en los procedimientos quirúrgicos más invasivos y si se espera pérdidas hemáticas importantes.

Debido a la evidencia de tendencia a anomalías del ECG, arritmias o muerte súbita de origen cardíaco, se sugiere monitorización ECG postoperatoria.

---

### **Complicaciones posibles**

---

No hay riesgo especial de eventos cardiovasculares isquémicos.

Algunos pacientes tienen hipertensión arterial sistémica añadida: su tratamiento debe ser adaptado para evitar hipotensión tras la inducción de la anestesia o evitar crisis hipertensivas.

---

### **Cuidados postoperatorios**

---

Ver antes (reintroducción de tratamiento con antiagregantes plaquetarios y fármacos antiepilépticos).

Si se administra analgesia con opiáceos debe tenerse precaución con la depresión respiratoria diferida y/o hipercapnia.

Habitualmente los dispositivos de PCA no son útiles debido al retraso mental.

---

### **Problemas agudos relacionados con la enfermedad que pueden confundir durante la anestesia y la recuperación**

---

Considerar la situación clínica basal del paciente. El retraso mental suele ser progresivo, no agudo. La excepción son casos sin diagnosticar que pueden presentarse con despertar retardado, recuperación postoperatoria diferida o agitación o confusión en la recuperación.

---

### **Anestesia ambulatoria**

---

Interesante para procedimientos superficiales o no excesivamente dolorosos, para evitar la desorientación en pacientes con demencia. Se precisa un acompañante. Debe darse instrucciones a los familiares o tutor.

---

### **Anestesia obstétrica**

---

Se ha publicado un caso exitoso de anestesia epidural para una cesárea emergente. En otro caso, una gestante sufrió cefalea, bradilalia, disfunción cognitiva y debilidad generalizada en la semana 35. Fue inicialmente diagnosticada de encefalopatía hipertensiva, y se indicó cesárea que fue realizada con anestesia intradural y sedación. Durante el primer día del postoperatorio estaba débil y con letargia y episodios de alucinaciones. Consultado, el neurólogo sospechó CADASIL por los infartos lacunares múltiples hallados en la RM y su historia familiar. Se confirmó el diagnóstico por biopsia cutánea y test genético.

Puesto que la media de edad de presentación es entre los 40 y 60 años, y las mujeres habitualmente se embarazan antes de iniciarse los síntomas o bien estos no son graves en pacientes jóvenes, los procedimientos obstétricos debieran ocurrir sin incidencias, aunque esto es especulativo.

Los fetos que están afectados de CADASIL no tienen riesgo aumentado de complicaciones intraútero durante o después del parto.

En un estudio retrospectivo se observó que las mujeres con CADASIL tenían riesgo aumentado de eventos neurológicos en la gestación durante el parto e inmediatamente después. Sin embargo, otro estudio retrospectivo en 50 mujeres afectadas con datos recogidos prospectivamente en 6 de ellas, no se observó asociación entre CADASIL y riesgo de eventos neurológicos o problemas durante la gestación. Se han comunicado algunos eventos neurológicos transitorios, la mayor parte de veces consistentes con aura migrañosa.

**Tabla 1. Sinopsis clínica del CADASIL (adaptado de <https://omim.org/entry/125310>)**

**HERENCIA**

- Autosómica dominante

**CABEZA y CUELLO**

*Ojos*

- Pérdida aguda de visión debida a infarto del nervio óptico (raro)
- Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (*Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy*, NAION)
- Electrorretinograma anormal (*Abnormal electroretinogram*, ERG)
- Respuestas evocadas visuales anormales (*Abnormal visual evoked responses*, VEP)

**CARDIOVASCULAR**

*Vascular*

- Vasculopatía de las pequeñas arterias que penetran la sustancia blanca
- Las arterias leptomeníngicas de tamaño pequeño y mediano muestran estrechamiento de su luz u obliteración
- Están afectas las arterias perforantes largas del cerebro
- Las arterias afectadas tienen material granular denso a los electrones cercano a las membranas celulares del músculo liso vascular
- Las arterias afectadas muestran pérdida de células de músculo liso
- Venas varicosas (comunicado en una familia)

**GENITOURINARIO**

*Vejiga de la orina*

- Incontinencia urinaria

**PIEL, UÑAS y PELO**

*Piel*

*Microscopía electrónica*

- La biopsia muestra material granular osmiófilo de densidad electrónica variable adyacente a la membrana basal de las células de músculo liso vascular

**NEUROLÓGICO**

*Sistema nervioso central*

- Infartos subcorticales recurrentes (ictus isquémicos)
- Parálisis pseudobulbar
- Demencia subcortical, progresiva (6% de los pacientes)
- Migraña (40% de los pacientes)
- Convulsiones (2-10% de los pacientes)
- Anomalías de la marcha
- Leucoencefalopatía
- Lesiones lacunares subcorticales precoces en el curso de la enfermedad
- Pacientes de 20-30 años de edad tienen lesiones hiperintensas en la RM potenciada

en T2 en los lóbulos frontal y temporales anteriores

- Pacientes de 30-40 años de edad tienen lesiones hiperintensas en áreas periventriculares, cápsula externa, ganglios basales, tálamo, y tronco de encéfalo
- Los infartos lacunares se desarrollan a partir de la edad de 40 años
- Lesiones en la cápsula interna después de los 40 años de edad
- Microhemorragias (la mayoría menores de 5 mm) ocurren tras la edad de 40 años
- Pacientes mayores de 50 años tienen hiperintensidades, infartos lacunares, y microhemorragias
- Vasculopatía de las pequeñas arterias que penetran la sustancia blanca
- Las arterias leptomenígeas pequeñas y medianas muestran estrechamiento luminal u obliteración
- Están afectadas las arterias perforantes largas del cerebro
- Las arterias afectadas tienen material granular electrodenso próximo a las membranas celulares de las células de músculo liso vascular
- Las arterias afectadas muestran pérdida de células de músculo liso

#### *Manifestaciones psiquiátricas comportamentales*

- Trastornos psiquiátricos (9% de pacientes)
- Trastornos del estado de ánimo

#### **MISCELÁNEA**

- Inicio en edad adulta (tercera década)
- Muerte usualmente en la sexta década
- La penetrancia de la enfermedad es completa entre los 30 y 40 años de edad
- Se presenta como ictus isquémicos tempranos en el 43% de pacientes

#### **BASES MOLECULARES**

- Causada por mutaciones en el gen, homólogo al de la Drosophila, Notch 3 (NOTCH3, 600276.0001).

**Tabla 2. Manifestaciones clínicas típicas y atípicas del CADASIL (modificado de Di Donato et al).**

**Manifestaciones típicas**

Migraña, usualmente con aura, como el primer síntoma en la tercera década de la vida  
Eventos isquémicos subcorticales recurrentes (accidentes isquémicos transitorios/ictus isquémicos) en la edad adulta  
Trastornos del humos, apatía y depresión entre otros síntomas psiquiátricos  
Deterioro cognitivo progresivo, especialmente de la función ejecutiva  
Convulsiones en una pequeña, aunque bien definida, proporción de pacientes

**Manifestaciones atípicas**

Juego patológico  
Status epiléptico recurrente  
Psicosis orgánica esquizofreniforme  
Encefalopatía  
Neuropatía (de nervios periféricos o pares craneales, cutáneos sensitivos o denervación autonómica)  
Miopatía  
'coma CADASIL'  
Inicio precoz  
Inicio tardío  
Trastorno bipolar  
Presentación tipo inflamatorio  
Síndrome vestibular agudo  
Afectación de médula espinal  
Migraña confusional aguda  
Migraña hemipléjica esporádica con imágenes normales  
Trastornos psiquiátricos post-parto  
Parkinsonismo  
Amnesia global transitoria recurrente  
Hemorragias cerebrales

**Información adicional (enfermedades hereditarias relacionadas, relacionadas clínica y genéticamente):**

De: <https://omim.org/entry/125310>

Cerebral arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy - PS125310- 3 Entries

Location	Phenotype	Inheritance	Phenotype mapping key	Phenotype MIM number	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
10q26.13	Cerebral arteriopathy, autosomal dominant, with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, type 2	AD	3	616779	HTRA1	602194
10q26.13	CARASIL syndrome	AR	3	600142	HTRA1	602194
19p13.12	Cerebral arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy 1	AD	3	125310	NOTCH3	600276

## Bibliografía

### Referencias relacionadas con la anestesia

1. Dieu JH, Veyckemans F. Perioperative management of a CADASIL type arteriopathy patient. *Br J Anaesth* 2003;91:442–444. DOI: 10.1093/bja/aeg182
2. Singh GP, Mahajan C, Prabhakar H, Bindra A. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy: a rare syndrome raising anesthetic concerns! *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011;27(2):293. DOI 10.4103/0970-9185.81853
3. Errando CL, Navarro L, Vila M, Pallardó MA. Anesthetic management of a patient diagnosed with CADASIL (cerebral arteriopathy, autosomal dominant, with subcortical infarcts and leukoencephalopathy). *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2012;59(2):102–106. DOI: 10.1016/j.redar.2012.02.021
4. Lamberg JJ, Cherian VT. Neuraxial anesthesia in CADASIL syndrome. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013;25(2):216. DOI: 10.1097/ANA.0b013e3182836086
5. Hsiao CT, Chen YC, Liu YT, Soong BW, Lee YC. Acute simultaneous multiple lacunar infarcts as the initial presentation of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J Chinese Med Assoc* 2015;78(7):424–426. DOI: 10.1016/j.jcma.2015.01.007.
6. Bermúdez-Triano M, Guerrero-Domínguez R, Martínez-Saniger A, Jiménez I. Consideraciones para anestesia general en la enfermedad de CADASIL. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2019;66(4):226–229
7. Dorbad MA, Creech TB, Jain S, Baumann M, Li L. Epidural management for obstetric patient with Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) undergoing emergent cesarean section. *J Clin Anesth* 2018;45:88–89 DOI: 10.1016/j.jclinane.2017.10.024
8. Kaneko H, Kato R, Okutomi T, Okamoto H. [A Case of Preeclampsia Diagnosed with CADASIL after Emergency Cesarean Section]. *Masui* 2016;65(10):1043–1047
9. Lamberg JJ, Cherian VT. Neuraxial anesthesia in CADASIL syndrome. *J Neurosurg Anesthesiol* 2013;25(2):216. DOI: 10.1097/ANA.0b013e3182836086.

### Referencias generales

1. <https://omim.org/entry/125310>
2. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=EN&Expert=136](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=136)
3. Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria, *Eur J Neurol* 1998;5:219–33
4. Mizuta I, Watanabe-Hosomi S, Koizumi T, Mukai M, Hamano A, Tomii Y, Kondo M, et al. New diagnostic criteria for cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy in Japan *J Neurol Sci* 2017;381:62–67
5. Di Donato I, Bianchi S, De Stefano N, Dichgans M, Dotti MT, Duering M, et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects. *BMC Medicine* 2017;15:41
6. Hack R, Rutten J, Lesnik Oberstein SAJ. CADASIL. 2000 Mar 15 [Updated 2019 Mar 14]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *Gene Reviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 1993–2019
7. Drazyk AM, Tan RYY, Tay J, Traylor M, Das T, Markus HS. Encephalopathy in a large cohort of British Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy patients. *Stroke* 2019; 50: 283-90. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023661.
8. Liem MK, Lesnik Oberstein SA, Haan J, van der Neut IL, van den Boom R, Ferrari MD, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: progression of MR abnormalities in prospective 7-year follow-up study. *Radiology* 2008;249(3):964–71. DOI: 10.1148/radiol.2492080357
9. Liem MK, van der Grond J, Haan J, van den Boom R, Ferrari MD, Knaap YM, et al. Lacunar infarcts are the main correlate with cognitive dysfunction in CADASIL. *Stroke* 2007;38(3):923–928. DOI: 10.1161/01.STR.0000257968.24015.bf

10. Viswanathan A, Guichard JP, Gschwendtner A, Buffon F, Cumurciuc R, Boutron C, et al. Blood pressure and haemoglobin A1c are associated with microhaemorrhage in CADASIL: a two-centre cohort study. *Brain* 2006;129(Pt 9):2375–2383. DOI: 10.1093/brain/awl177
11. Cumurciuc R, Henry P, Gobron C, Vicaut E, Bousser MG, Chabriat H, et al. Electrocardiogram in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy patients without any clinical evidence of coronary artery disease: a case-control study. *Stroke* 2006;37(4):1100–1102. DOI: 10.1161/01.STR.0000209242.68844.20
12. Kusaba T, Hatta T, Kimura T, Sonomura K, Tanda S, Kishimoto N, et al. Renal involvement in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Clin Nephrol.* 2007;67(3):182–187
13. Singhal S, Markus HS. Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in non-demented patients with CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy). *J Neurol* 2005;252(2):163–167. DOI: 10.1007/s00415-005-0624-3
14. Peters N, Herzog J, Opherck C, Dichgans M. A two-year clinical follow-up study in 80 CADASIL subjects: progression patterns and implications for clinical trials. *Stroke* 2004;35(7):1603–1608. DOI: 10.1161/01.STR.0000131546.71733.f1
15. Rufa A, Guideri F, Acampa M, Cevenini G, Bianchi S, De Stefano N, et al. Cardiac autonomic nervous system and risk of arrhythmias in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Stroke* 2007;38(2):276–2780. DOI: 10.1161/01.STR.0000254530.38417.07
16. Dichgans M, Markus HS, Salloway S, Verkkoniemi A, Moline M, Wang Q, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol* 2008;7:310–318. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70046-2.

---

**Fecha de última modificación:** Junio 2019

---

*Estas recomendaciones han sido preparadas por:*

**Autor**

**Carlos L. Errando**, Anestesiólogo, Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain.  
errando013@gmail.com

**Declaración de conflicto de intereses.** Los autores no tienen intereses económicos ni competitivos que declarar. Esta recomendación no ha recibido fondos.

*Esta recomendación ha sido revisada por:*

**Revisor 1**

**Francis Veyckermans**, anestesiólogo, University-Hospital St. Luc Bruxelles, Brussels, Belgium  
francis.veyckemans@uclouvain.be

**Revisor 2**

**Charles André**, School of Medicine, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil  
dr.charles.andre@gmail.com

**Declaración de conflicto de intereses.** Los revisores no tienen intereses económicos o de competitivos que declarar.

---

**Traducción al español.**

**Carlos L. Errando**, Anestesiólogo, Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, Spain.  
errando013@gmail.com