

CARDIOLOGÍA *hoy*

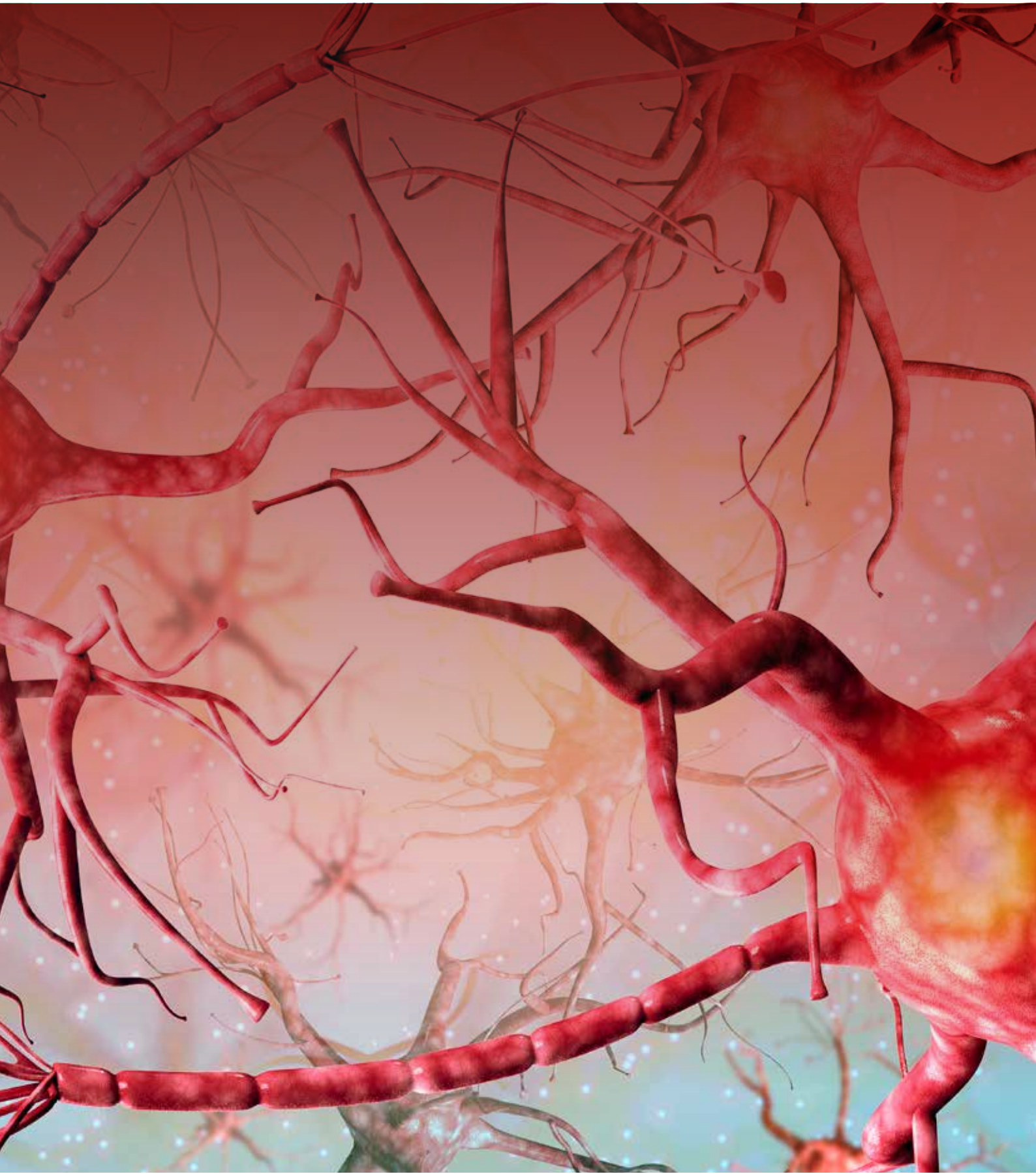
CARDIOGERIATRÍA: DEMENCIAS Y TRASTORNOS CARDIOVASCULARES

Coordinación científica:

Clara Bonanad Lozano

Hospital Clínico Universitario de
Valencia, Valencia.

Presidenta de la Sección de
Cardiología Geriátrica de la
Sociedad Española de Cardiología.



sumario

COORDINACIÓN CIENTÍFICA:

Clara Bonanad Lozano

Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia.

Presidenta de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología.

P. 02

ACTUALIZACIÓN

Clara Bonanad Lozano y Francisco José Tarazona Santabalbina

Enfermedad de Alzheimer y trastornos cardiovasculares

La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia. Se manifiesta como alteraciones en la capacidad cognitiva, el comportamiento y el deterioro de la memoria, que es progresiva, produciéndose un empeoramiento gradual de los síntomas con el paso del tiempo. Resulta muy difícil filiar su “etiología” y, por tanto, no hay tratamientos específicos modificadores de la propia enfermedad. Parte de esta explicación deriva del hecho de que la mayoría de las demencias en el anciano son el resultado de patologías interactivas cardiovasculares y cerebrovasculares, entre otras. De hecho, el accidente cerebrovascular y la demencia comparten los mismos factores de riesgo (como la hipertensión arterial o la diabetes) y su control intensivo se ha asociado a la disminución o al enlentecimiento de la progresión de ambas patologías. Además, estudios recientes han demostrado que la anticoagulación en los pacientes más mayores con fibrilación auricular disminuye la probabilidad de desarrollar demencia.

P. 9

PUESTA AL DÍA

Samieri C, et al.

Association of Cardiovascular Health Level in Older Age With Cognitive Decline and Incident Dementia.

JAMA. 2018;320:657-64.

Iadecola C, et al.

Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel.

J Am Coll Cardiol. 2019;3:3326-44.

Wanleenuwat P, et al.

Alzheimer's dementia: pathogenesis and impact of cardiovascular risk factors on cognitive decline.

Postgrad Med. 2019;131:415-22.

P. 13

IMÁGENES EN CARDIOLOGÍA

Imágenes de resonancia magnética cerebral y cardíaca y ecocardiograma transesofágico de ancianos con deterioro cognitivo y trastornos cardiovasculares.

P. 15

ENTREVISTA

Dra. Marta Martínez Reig

Facultativa Especialista de Área en Geriátrica en el Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia, realiza actividad asistencial tanto en planta de hospitalización de agudos como en consulta externa de geriatría con un elevado porcentaje de pacientes con deterioro cognitivo y patología cardiovascular.

Enfermedad de Alzheimer y trastornos cardiovasculares

Clara Bonanad Lozano^a y Francisco José Tarazona Santalbina^b

^aHospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia.

^bHospital Universitario de la Ribera, Alzira, Valencia.

■ Introducción

La demencia es un síndrome que afecta a la memoria, el pensamiento, el comportamiento y la capacidad de realizar actividades de la vida diaria. La enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo más frecuente de demencia y se manifiesta con alteraciones progresivas de la memoria, la cognición y el comportamiento. La evolución de la enfermedad genera un agravamiento de los síntomas. La patogénesis de la EA implica principalmente la acumulación de placas de péptido amiloide A β y ovillos neurofibrilares que consisten en proteína tau hiperfosforilada asociada a microtúbulos, junto con la disminución de la eliminación de estos péptidos insolubles. A través de esta cascada neurotóxica se produce el daño neuronal que conduce a la pérdida de conexiones neuronales, alteraciones citoesqueléticas y muerte celular². Estos cambios ocurren inicialmente en el hipocampo, área del sistema nervioso central (SNC) involucrada en el aprendizaje y la memoria. El avance de la enfermedad produce, junto a la pérdida de memoria, sintomatología conductual, afectiva y cognitiva. Esta sintomatología aumenta en gravedad a medida que la

enfermedad progresa, clasificándose en leve, moderada y grave. En el curso de la enfermedad también se observa deterioro funcional, episodios de delirio y mayor vulnerabilidad a distintas situaciones que incrementan la tasa de mortalidad¹.

Los factores de riesgo (FR) relacionados con la enfermedad cardiovascular (ECV) desempeñan un papel crucial en su desarrollo y la aceleración del deterioro cognitivo (DC) debido a un deterioro de la perfusión cerebral, promoviendo alteraciones en el aclaramiento del material amiloide. La hipertensión arterial (HTA) y la hipotensión, la insuficiencia cardíaca, los accidentes cerebrovasculares (ACV) y las enfermedades coronarias son factores emergentes en la etiología de la demencia vascular (DV), aunque también se ha descrito su influencia en la evolución de la EA³.

■ Epidemiología

El número de personas con demencia en todo el mundo se estima actualmente en 46,8 millones: se duplicará a 74,7 millones para 2030 y se triplicará a 131,5 millones para el año 2050⁴.

Una de las frases célebres en el campo del diagnóstico de la EA es que “cada tres segundos” se diagnostica un nuevo caso de demencia en el mundo. De hecho, solo en Estados Unidos la EA afectaba en 2018 a más de 5,5 millones de personas y era la sexta causa más frecuente de mortalidad¹. Debido a múltiples factores, entre los que destaca el mejor control de los FR vascular, la incidencia de demencia está disminuyendo⁵. Esta disminución también se debe a una mejor precisión diagnóstica que evita la confusión entre demencia y DC leve.

■ Etiopatogenia

La etiopatogenia de la EA está relacionada con factores vasculares, antecedentes genéticos (ApoE4) y familiares, lesiones cerebrales, diabetes y obesidad³. También es posible encontrar factores exógenos como la exposición ambiental o el origen étnico⁶. La ECV es la principal causa de muerte en la población y más de 17,9 millones de personas mueren cada año en el mundo como consecuencia de esta. Las patologías cardíacas asociadas con la disminución de la contractilidad cardíaca, la disminución del gasto cardíaco y las enfermedades vasculares están relacionadas con la disminución de la perfusión cerebral. La hipoperfusión cerebral fue una de las primeras manifestaciones descritas en la EA y también una de las más conocidas como responsable de la neurodegeneración. Varios estudios epidemiológicos han sugerido que los sujetos con diabetes mellitus (DM) tienen un mayor riesgo de desarrollar DC y demencia⁷. Sin embargo, los resultados para esta relación son inconsistentes.

■ Demencia vascular y Alzheimer

El concepto inicial de la DV como un proceso secundario al “estrechamiento de las arterias” fue sustituido por el de demencia multiinfarto acuñado en la década de 1970⁸. Así, la definición de DV ha ido modificándose hasta incluir múltiples patologías que pueden generar un trastorno cognitivo de etiología vascular. La DV que engloba un grupo heterogéneo de trastornos en los que la característica principal es el DC atribuible a la enfermedad cerebrovascular incluyendo afecciones corticales y subcorticales múltiples, infartos únicos de localización

estratégica, lesiones no hemorrágicas de la sustancia blanca, hemorragias e hipoperfusión^{9,10}. La importancia de las formas más leves de DV reside en buscar intervenciones preventivas y en la investigación etiológica.

Los criterios diagnósticos de DV han ido evolucionado y la *International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders* estableció los criterios para DV en el año 2014¹¹, reconociendo su carácter multifactorial y su presentación diferenciada a la EA (**Tabla 1**). Las tasas de prevalencia e incidencia de DV varían ampliamente debido a los diferentes criterios diagnósticos y a las particularidades de las poblaciones estudiadas¹². La DV es la segunda demencia más común después de la EA, con estimaciones de prevalencia de alrededor del 16%, duplicándose por cada aumento de 5 años de vida¹³. Asimismo, las lesiones vasculares son comunes en las autopsias de pacientes con demencia y hasta el 75% tienen alguna evidencia de patología vascular¹⁴.

La patogenia de la EA y la DV viene precedida por cambios cerebrales como la interrupción de la red neuronal debido a cambios en la plasticidad sináptica que pueden comenzar hasta dos décadas antes de la aparición de los síntomas¹⁵. Del mismo modo, los radicales libres como las especies reactivas de oxígeno (ROS) y el óxido nítrico (NO) juegan un papel importante en el desarrollo de EA y DV¹⁶, con importantes efectos celulares del estrés oxidativo, como la acumulación de colesterol en las membranas celulares¹⁷. El estrés oxidativo es un rasgo importante de demencia relacionada con la edad y varios estudios han demostrado su papel determinante en los cambios metabólicos involucrados en la neurodegeneración^{18,19}. La activación de la inflamación se encuentra presente tanto en la EA como en la DV y el estrés oxidativo favorece una agregación en forma fibrilar y también una actividad tóxica en las células neuronales. En este aspecto, la resistencia periférica a la insulina favorece los trastornos vasculares y aumenta el riesgo de aparición de EA y DV²⁰. También el incremento de los ácidos grasos libres, ligado a la obesidad, tiene un rol importante en la patogénesis de la EA al inducir inflamación mediada por el TNF- α , expresado en exceso en el tejido adiposo y que se encuentra elevado en el LCR y en el SNC de estos pacientes^{21,22}.

TABLA 1

Evidencia de etiología predominantemente vascular del deterioro cognitivo

Una de las siguientes características clínicas:

- El inicio de los déficits cognitivos está relacionado en el tiempo a ≥ 1 evento cerebrovascular, con los defectos cognitivos que persisten más de 3 meses después del evento. La evidencia del evento cerebrovascular es una de las siguientes:
 - Historia documentada de infarto/hemorragia cerebral aguda
 - Signos físicos consistentes con una lesión vascular
- El deterioro es evidente en la velocidad del procesamiento, la atención compleja o la función ejecutiva frontal, en ausencia clara de historia de infarto/hemorragia cerebral o isquemia cerebral transitoria. Además, se encuentra presente una de las siguientes características:
 - Presencia temprana de trastorno de la marcha, manifestada entre otros hallazgos con un trastorno de los reflejos posturales o caídas frecuentes
 - Presencia temprana de urgencia urinaria y otros trastornos de la frecuencia urinaria sin causa urológica
 - Cambios del humor o de la personalidad

Hallazgos significativos en la neuroimagen (TC o RM) que denotan enfermedad vascular:

- Un infarto cerebral de grandes vasos es suficiente para DCL, y por lo general se requieren ≥ 2 para demencia (deterioro cognitivo mayor)
- Un infarto único extenso o estratégicamente ubicado, típicamente en el tálamo o los núcleos basales, puede ser suficiente para DV (DC mayor)
- Infartos lacunares múltiples (> 2) fuera del tronco cerebral; 1-2 infartos lacunares pueden ser suficientes si están colocados estratégicamente o en combinación con leucopatía vascular extensa
- Leucopatía vascular extensa y confluyente
- HIC ubicada estratégicamente, o ≥ 2 hemorragias
- Combinación de las anteriores

Criterios de exclusión:

- Historia clínica:
 - Desarrollo temprano del déficit de memoria y empeoramiento progresivo de la memoria, lenguaje, praxias y gnosias, en ausencia de lesiones focales que las expliquen o historia de eventos vasculares que cursen con esas manifestaciones clínicas
 - Manifestaciones tempranas y prominentes de parkinsonismo sugestivas de DCL
 - La historia sugiere otro trastorno neurológico primario, como esclerosis múltiple, neoplasias cerebrales, encefalitis, etc., que son suficientes para explicar los déficits
- Neuroimagen:
 - Ausencia o mínima enfermedad cerebrovascular en TC o RM.
- Otros trastornos médicos suficientes para explicar un trastorno de memoria y síntomas relacionados:
 - Documentación de esclerosis múltiple, neoplasias cerebrales, encefalitis, etc.
 - Depresión mayor con relación temporal a los déficits cognitivos.
 - Anomalías tóxicas y metabólicas.
- Para la investigación, la presencia de biomarcadores de EA excluye el diagnóstico de DV primaria, pero puede ser indicativa de EA más vasculopatía

DC: deterioro cognitivo DCL: deterioro cognitivo leve; DV: demencia vascular; EA: enfermedad de Alzheimer; ECL: enfermedad con cuerpos de Lewy; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada;

Adaptada de Sachdev PS, Lipnicki DM, Crawford JD, Brodaty H. The Vascular Behavioral and Cognitive Disorders criteria for vascular cognitive disorders: a validation study. Eur J Neurol. 2019;26:1161-7.

■ Factores de riesgo cardiovascular de la enfermedad de Alzheimer

En este tipo de patología es muy frecuente encontrar alteraciones de la vasculatura cerebral tanto de pequeños como de grandes vasos: incluidas las que afectan a la microcirculación de la sustancia blanca subcortical, claves para la expresión clínica del DC. En la afectación aterosclerótica de las arterias cerebrales participan los mismos mecanismos que en la aterosclerosis de otros lechos vasculares (estrés oxidativo, inflamación, oxidación de lipoproteínas de baja densidad, proliferación celular) y, por tanto, los clásicos FR estarían asociados con dicha afectación: dislipemia, DM, tabaquismo, HTA, ECV, entre otros²³. Este hecho también hace que los FR de presentar demencia se solapen con los de ACV²⁴.

Durante el envejecimiento, ciertos FR no modificables como el sexo (mujer) o la genética²⁵, junto a otros potencialmente modificables, contribuyen de forma relevante en más del 35% de los casos de demencia²⁶. Entre ellos hay una fuerte evidencia sobre la relación entre tener HTA y DM en las edades medias de la vida con el desarrollo tanto de EA como de DV y demencia mixta²⁷.

La HTA es un FR mayor de ECV, entre ellos el ACV tanto isquémico como hemorrágico²⁸. Sin embargo, la relación entre la HTA en la vejez y la demencia no está clara; de hecho, los episodios de hipotensión en el anciano pueden contribuir al desarrollo de demencia²⁹ y algunos datos recientes sugieren que el tratamiento de la HTA reduce las posibilidades de DC leve en un 19%³⁰. En cuanto al antihipertensivo empleado, los diuréticos parecen tener un papel protector, especialmente los ahorradores de potasio^{31,32}; los antagonistas del calcio parecen asociar menos incidencia de demencia en algunas series³³; los inhibidores del sistema renina-angiotensina se muestran como factores protectores en diversos estudios, especialmente en pacientes diabéticos³⁴⁻³⁶. La presencia de comorbilidades puede modificar el impacto de estos fármacos; así, por ejemplo, un reciente estudio en pacientes con fibrilación auricular (FA) encontró una asociación entre el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina con una disminución de la incidencia de demencia, mientras que los diuréticos de asa

se asociaron a un mayor riesgo de cualquier tipo de demencia, pero con una menor incidencia de EA y DV³⁷.

Actualmente, el DC se considera una comorbilidad importante de la DM. La DM aumenta el riesgo de demencia, sobre todo la DV³⁸. El control glucémico puede tener relación con el desarrollo de demencia, con una distribución no lineal, de manera que tanto niveles altos como bajos de hemoglobina glucosilada se asocian a un mayor riesgo de demencia, así como los episodios repetidos de hipoglucemia^{39,40}. Se aconseja el uso de metformina frente a sulfonilureas, pero no se pueden establecer conclusiones claras al respecto⁴¹.

El tabaquismo se relaciona con un mayor riesgo de DC, aunque se han hecho pocos estudios al respecto²⁷. La depresión en la vejez es un FR (particularmente para la DV) y podría tener relación con la presencia de patología vascular subyacente⁴². Por otro lado, factores protectores pueden ser una mayor “reserva cognitiva”: un alto nivel de educación y la actividad física⁴³. En este sentido, una mayor salud cardiovascular se asocia a un menor riesgo de DC y demencia⁴⁴. La dieta mediterránea también se ha sugerido como un factor protector, pero falta evidencia⁴⁵.

Los FR ateroscleróticos son comunes a la aterosclerosis cerebral, que conduce al ACV, y a la coronaria que conlleva a la cardiopatía isquémica causando trombos intraventriculares que pueden provocar embolias sistémicas y ACV.

La enfermedad cerebrovascular (tanto sintomática como asintomática) es un potente FR para la DV^{24,46}. El riesgo de demencia tras un ACV depende de la edad y de la extensión y gravedad de este, así como de otros marcadores como al reserva cerebral, nivel educativo, dependencia premórbida, gravedad de la leucoaraiosis, nivel cognitivo basal y diabetes. Además, el ACV hemorrágico puede implicar un riesgo ligeramente mayor de posterior desarrollo de demencia que el ictus isquémico, así como un mayor riesgo si la hemorragia es superficial/lobar, debido a su asociación con la angiopatía amiloide cerebral⁴⁶. Por último, la inflamación sistémica podría influir en la evolución de esta patología⁴⁷.

■ Impacto de la fibrilación auricular y de la anticoagulación en el deterioro cognitivo

La FA es la arritmia sostenida más frecuente y su frecuencia alcanza el 18% en mayores de 80 años e incluso el 30% en pacientes ancianos ingresados por otras afecciones. El problema que supone esta arritmia es la formación de trombos, sobre todo a nivel de una estructura de la aurícula izquierda que es la orejuela y que puede generar fenómenos embólicos sistémicos, siendo el ictus el evento que conlleva mayor morbimortalidad⁴⁸. La FA es un FR para el desarrollo de demencia⁴⁹. En pacientes mayores de 65 años a quienes se diagnostica de FA tras un ictus, el riesgo de desarrollar demencia es muy superior al de aquellos sin esta arritmia⁵⁰. Además, se demuestra que los pacientes que toman anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) tuvieron un menor riesgo (40%) de desarrollar demencia. Otros estudios respaldan la hipótesis de que la FA es un FR de demencia independiente de un ACV previo y de otros FR cardiovascular, aumentando su prevalencia en aquellos pacientes que no recibían anticoagulación³⁰. Incluso se ha estimado que la anticoagulación de pacientes con FA disminuye su probabilidad de desarrollar demencia en un 48%²³.

En un estudio retrospectivo que evaluó el desarrollo de demencia en 444.106 pacientes hospitalizados diagnosticados de FA, se identificaron 26.210 pacientes con FA y demencia⁵¹. Al inicio del estudio solo el 54% de estos pacientes con FA recibían tratamiento anticoagulante. Los factores predictores de demencia más potentes

fueron la falta de tratamiento anticoagulante, la edad, la enfermedad de Parkinson y el consumo de alcohol. La reducción del riesgo en anticoagulados fue del 29%. Cuanto antes se iniciaba el tratamiento anticoagulante, se obtenía mayor protección frente a la demencia, por lo que se sugiere que este tratamiento se debería iniciar lo antes posible tras el diagnóstico de la FA. En este estudio, no hubo diferencias en la prevención de la demencia en pacientes tratados con warfarina o con ACOD.

Además, el hecho de que el tratamiento con ACO sea un factor protector se ha corroborado en varios estudios recientes. En un estudio realizado sobre 68.984 pacientes tratados con ACO, sin diagnóstico de demencia previo, se demostró que el uso de ACOD se asociaba a una reducción del riesgo de desarrollar demencia frente a warfarina⁴⁹. Sin embargo, en otro estudio que incluyó a 33.617 pacientes tratados con ACOD (60%) o warfarina (40%) con FA no valvular y sin diagnóstico de demencia, no encontró diferencias en el desarrollo de demencia excepto en mayores de 80 años. Los autores sugieren que el resultado podría deberse a un sesgo de prescripción en este rango de edad y a comorbilidades no diagnosticadas⁵².

Futuros estudios deberán aclarar la superioridad de los ACOD, fármacos muy seguros y eficaces y probablemente superiores a la warfarina en la población de edad más avanzada. Ensayos clínicos de fase 3 como el BRAIN-AF (NCT02387229), cuyo objetivo es evaluar, entre otros, la reducción del riesgo de desarrollar demencia en pacientes con FA y bajo riesgo de ictus podrá aportar más evidencia en este tema.

■ CONCLUSIONES

La demencia es un síndrome que afecta a la memoria, el pensamiento, el comportamiento y la capacidad de realizar actividades de la vida diaria. La EA es el tipo más frecuente de demencia y supone un importante problema de salud pública. Los FR relacionados con la enfermedad cerebrovascular desempeñan un papel crucial en el desarrollo de esta patología y la aceleración del DC debido a un deterioro de la perfusión cerebral. La DV engloba un grupo heterogéneo de trastornos cognitivos atribuibles a la enfermedad cerebrovascular. La etiología isquémica o hemorrágica, la HTA, la DM, el tabaquismo, la cardiopatía isquémica y la FA son factores de riesgo. La FA es un FR independiente para el desarrollo de DV y EA, y la anticoagulación precoz es un factor protector. La identificación de los FR y su tratamiento, junto a un cribado precoz, y el inicio de terapias educativas y farmacológicas, podría enlentecer su progresión.

Bibliografía

- De-Paula VJ, Radanovic M, Diniz BS, Forlenza OV. Alzheimer's disease. *Subcell Biochem.* 2012;65:329-52.
- National Institute on Aging. Alzheimer's Disease Fact Sheet. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-fact-sheet>. Consultado 24 Nov 2019.
- Wanleenuwat P, Iwanowski P, Kozubski W. Alzheimer's dementia: pathogenesis and impact of cardiovascular risk factors on cognitive decline. *Postgrad Med.* 2019;131:415-22.
- World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia. Disponible en: <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>. Consultado 24 Nov 2019.
- Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 2016;374:523-32.
- Haan MN, Wallace R. Can dementia be prevented? Brain aging in a population-based context. *Annu Rev Public Health.* 2004;25:1-24.
- Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2006;5:64-74.
- Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet.* 1974;2:207-10.
- O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet.* 2015;386:1698-706.
- Iadecola C, Duering M, Hachinski V, *et al.* Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:3326-44.
- Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, *et al.* Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014;28:206-18.
- Paradise MB, Sachdev PS. Vascular Cognitive Disorder. *Semin Neurol.* 2019;39:241-50.
- Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, *et al.* Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology.* 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.
- Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). Lancet.* 2001;357:169-75.
- Manavalan A, Mishra M, Feng L, Sze SK, Akatsu H, Heese K. Brain site-specific proteome changes in aging-related dementia. *Exp Mol Med.* 2013;45:e39.
- Reddy PH. Inhibitors of mitochondrial fission as a therapeutic strategy for diseases with oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *J Alzheimers Dis.* 2014;40:245-56.
- Adibhatla RM, Hatcher JF. Altered lipid metabolism in brain injury and disorders. *Subcell Biochem.* 2008;49:241-68.
- Lahe I, ed. *Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants.* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. Disponible en: <https://www.springer.com/gp/book/9783642300172>. Consultado 24 Nov 2019.
- Hasan S, Bilal N, Naqvi S, *et al.* Multivitamin-mineral and vitamins (E + C) supplementation modulate chronic unpredictable stress-induced oxidative damage in brain and heart of mice. *Biol Trace Elem Res.* 2011;142:589-97.
- Ashraf GM, Chibber S, Mohammad, *et al.* Recent Updates on the Association Between Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Med Chem.* 2016;12:226-37.
- Piers LS, Walker KZ, Stoney RM, Soares MJ, O'Dea K. The influence of the type of dietary fat on postprandial fat oxidation rates: monounsaturated (olive oil) vs saturated fat (cream). *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26:814-21.
- Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged. *Arch Neurol.* 2009;66:300-5.
- Hachinski V, Einhäupl K, Ganten D, *et al.* Preventing dementia by preventing stroke: The Berlin Manifesto. *Alzheimers Dement.* 2019;15:961-84.
- Pendlebury ST, Rothwell PM, Oxford Vascular Study. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. *Lancet Neurol.* 2019;18:248-58.
- Markus HS, Schmidt R. Genetics of Vascular Cognitive Impairment. *Stroke.* 2019;50:765-72.
- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, *et al.* Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.* 2017;390:2673-734.
- Dichgans M, Zietemann V. Prevention of vascular cognitive impairment. *Stroke.* 2012;43:3137-46.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37:2315-81.
- Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol.* 2005;4:487-99.
- Field TS, Weijs B, Curcio A, *et al.* Incident Atrial Fibrillation, Dementia and the Role of Anticoagulation: A Population-Based Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2019;119:981-91.
- Tully PJ, Hanon O, Cosh S, Tzourio C. Diuretic antihypertensive drugs and incident dementia risk: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of prospective studies. *J Hypertens.* 2016;34:1027-35.
- Chuang YF, Breitner JCS, Chiu YL, *et al.* Use of diuretics is associated with reduced risk of Alzheimer's disease: the Cache County Study. *Neurobiol Aging.* 2014;35:2429-35.
- Rouch L, Cestac P, Hanon O, *et al.* Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. *CNS Drugs.* 2015;29:113-30.
- Kehoe PG. The Coming of Age of the Angiotensin Hypothesis in Alzheimer's Disease: Progress Toward Disease Prevention and Treatment? *J Alzheimers Dis.* 2018;62:1443-66.
- Wharton W, Goldstein FC, Zhao L, Steenland K, Levey AI, Hajjar I. Modulation of Renin-Angiotensin System May Slow Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:1749-56.

36. Johnson ML, Parikh N, Kunik ME, *et al.* Antihypertensive drug use and the risk of dementia in patients with diabetes mellitus. *Alzheimers Dement.* 2012;8:437-44.
37. Wändell P, Carlsson AC, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Effects of cardiovascular pharmacotherapies on incident dementia in patients with atrial fibrillation: A cohort study of all patients above 45 years diagnosed with AF in hospitals in Sweden. *Int J Cardiol.* 2019. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.09.065.
38. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:591-604.
39. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, *et al.* Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med.* 2013;369:1863-4.
40. Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, *et al.* Risk score for prediction of 10 year dementia risk in individuals with type 2 diabetes: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:183-90.
41. Orkaby AR, Cho K, Cormack J, Gagnon DR, Driver JA. Metformin vs sulfonylurea use and risk of dementia in US veterans aged ≥ 65 years with diabetes. *Neurology.* 2017;89:1877-85.
42. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry.* 2013;202:329-35.
43. Stern Y, Chételat G, Habeck C, *et al.* Mechanisms underlying resilience in ageing. *Nat Rev Neurosci.* 2019;20:246.
44. Samieri C, Perier M-C, Gaye B, *et al.* Association of Cardiovascular Health Level in Older Age With Cognitive Decline and Incident Dementia. *JAMA.* 2018;320:657-64.
45. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, *et al.* Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011;42:2672-713.
46. Moulin S, Labreuche J, Bombois S, *et al.* Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2016;15:820-9.
47. Van Gool WA, Van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet.* 2010;375:773-5.
48. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37:2893-962.
49. Kim D, Yang P-S, Yu HT, *et al.* Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a population-based cohort. *Eur Heart J.* 2019;40:2313-23.
50. Krawczyk M, Fridman S, Cheng Y, Fang J, Saposnik G, Sposato LA. Atrial fibrillation diagnosed after stroke and dementia risk: cohort study of first-ever ischaemic stroke patients aged 65 or older. *Europace.* 2019. doi: 10.1093/europace/euz237.
51. Friberg L, Andersson T, Rosenqvist M. Less dementia and stroke in low-risk patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulation. *Eur Heart J.* 2019;40:2327-35.
52. Søgaard M, Skjøth F, Jensen M, *et al.* Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients and Risk of Dementia: A Nationwide Propensity-Weighted Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e011358.

01

ASOCIACIÓN DEL NIVEL DE SALUD CARDIOVASCULAR EN LA EDAD AVANZADA CON DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA INCIDENTE

Samieri C, *et al.*

JAMA. 2018;320:657-64

Se investiga la asociación entre el nivel de salud cardiovascular, definido mediante la herramienta de 7 ítems de la American Heart Association (AHA) y el riesgo de demencia y deterioro cognitivo en personas mayores.

02

DETERIORO COGNITIVO VASCULAR Y DEMENCIA: PANEL DE CIENTÍFICOS EXPERTOS DEL JACC

Iadecola C, *et al.*

J Am Coll Cardiol. 2019;3:3326-44

Se plantea una revisión crítica de la epidemiología, la patobiología, la neuropatología y la neuroimagen del deterioro cognitivo vascular y la demencia, así como los enfoques diagnósticos y terapéuticos actuales.

03

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: PATOGÉNESIS E IMPACTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES EN EL DETERIORO COGNITIVO

Wanleenuwat P, *et al.*

Postgrad Med. 2019;131:415-22

Se analizan los principales factores de riesgo cardiovascular que ejercen un papel en el deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer: insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, hipotensión, aterosclerosis, hiperlipemia, enfermedad de la arteria coronaria e ictus.

ASOCIACIÓN DEL NIVEL DE SALUD CARDIOVASCULAR EN LA EDAD AVANZADA CON DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA INCIDENTE

Association of Cardiovascular Health Level in Older Age With Cognitive Decline and Incident Dementia

AUTORES:

Samieri C, Perier MC, Gaye B, Proust-Lima C, Helmer C, Dartigues JF, et al.

REFERENCIA:

JAMA. 2018;320:657-64



ANTECEDENTES

- En pacientes de mediana edad se ha asociado la hipertensión, la dislipemia, la obesidad y la diabetes con enfermedad cardiovascular, así como con un mayor riesgo de demencia y deterioro cognitivo; mientras que los comportamientos saludables (como no fumar, realizar ejercicio de intensidad moderada y adoptar dietas ricas en frutas, verduras y pescado) se han relacionado con una reducción del riesgo de demencia.
- Sin embargo, existe una evidencia limitada con respecto a la relación entre el nivel de salud cardiovascular y el riesgo de demencia.



OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- Investigar la asociación entre el nivel de salud cardiovascular, definido mediante la herramienta de 7 ítems de la *American Heart Association* (AHA) y el riesgo de demencia y deterioro cognitivo en personas mayores.



METODOLOGÍA

- Estudio de cohorte poblacional de personas de 65 años o más de las ciudades de Burdeos, Dijon y Montpellier (Francia), sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares o demencia al inicio del estudio, que se sometieron en persona a pruebas neuropsicológicas repetidas (enero de 1999 a julio de 2016) y detección sistemática de demencia incidente (fecha de seguimiento final, 26 de julio de 2016).
- Los 7 ítems de salud cardiovascular de la AHA evaluados fueron: no fumar; índice de masa corporal < 25; actividad física regular; comer pescado 2 veces o más cada semana y frutas

y verduras al menos 3 veces al día; colesterol < 200 mg/dL (sin tratamiento); glucosa en ayunas < 100 mg/dL (sin tratamiento), y presión arterial < 120/80 mmHg (sin tratamiento).

- Los criterios principales de evaluación fueron la demencia incidente validada por un comité de expertos y el cambio en una puntuación compuesta de cognición global.



RESULTADOS PRINCIPALES

- Entre los 6.626 participantes, la edad media era de 73,7 años y un 63,4% eran mujeres.
- Al inicio del estudio, el 36,5, el 57,1 y el 6,5% tenían de 0 a 2, de 3 a 4 y de 5 a 7 métricas de salud a niveles óptimos, respectivamente.
- Durante una duración media de seguimiento de 8,5 años (rango: 0,6-16,6), 745 participantes tuvieron demencia incidente adjudicada.
- En comparación con la tasa de incidencia de demencia de 1,76 (IC95%: 1,38-2,15) por 100 años-persona entre aquellos con métricas de salud 0 o 1 en niveles óptimos, las diferencias absolutas en las tasas de demencia incidente (para métricas 2, 3, 4, 5 y 6 a 7) fueron, respectivamente: -0,26 (IC95%: -0,48 a -0,04); -0,59 (IC95%: -0,80 a -0,38); -0,43 (IC95%: -0,65 a -0,21); -0,93 (IC95%: -1,18 a -0,68), y -0,96 (IC95%: -1,37 a -0,56) por 100 años-persona.
- En modelos multivariados, las razones de riesgo de demencia fueron 0,90 (IC95%: 0,84-0,97) por métrica óptima adicional y 0,92 (IC95%: 0,89-0,96) por punto adicional en la puntuación global.
- Además, la ganancia en cognición global asociada con cada métrica óptima adicional al inicio del estudio fue de 0,031 (IC95%: 0,009-0,053) unidades estándar en la inclusión; 0,068 (IC95%: 0,045-0,092) unidades en el año 6, y 0,072 (IC95%: 0,042-0,102) unidades en el año 12.



CONCLUSIÓN

- En esta cohorte de adultos mayores se asoció un mayor número de métricas óptimas de salud cardiovascular y una puntuación más alta de salud con un menor riesgo de demencia y menores tasas de deterioro cognitivo.
- Estos hallazgos pueden apoyar la promoción de la salud cardiovascular para prevenir los factores de riesgo asociados con el deterioro cognitivo y la demencia.

PUNTOS CLAVE

- ▮ En los adultos mayores, una puntuación más alta de salud cardiovascular se asoció con un menor riesgo de demencia y menores tasas de deterioro cognitivo.
- ▮ La promoción de comportamientos saludables (como no fumar, realizar ejercicio de intensidad moderada y adoptar dietas ricas en frutas, verduras y pescado) puede prevenir los factores de riesgo asociados con el deterioro cognitivo y la demencia.

DETERIORO COGNITIVO VASCULAR Y DEMENCIA: PANEL DE CIENTÍFICOS EXPERTOS DEL JACC

Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel

AUTORES:

Iadecola C, Duering M, Hachinski V, Joutel A, Pendlebury ST, Schneider JA, et al.

REFERENCIA:

J Am Coll Cardiol. 2019;3:3326-44.



ANTECEDENTES

- El deterioro cognitivo asociado al envejecimiento se ha convertido en uno de los principales desafíos de salud pública de nuestro tiempo.
- Aunque la enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia clínicamente diagnosticada en los países occidentales, el deterioro cognitivo de etiología vascular es la segunda causa más común y puede ser la predominante en el este de Asia.
- Además, las alteraciones de la vasculatura cerebral grande y pequeña (incluidas las que afectan a la microcirculación de la sustancia blanca subcortical) contribuyen de forma clave a la expresión clínica de la disfunción cognitiva causada por otras patologías, incluida la EA.



OBJETIVO DE LA REVISIÓN

Evaluar de forma crítica la epidemiología, la patobiología, la neuropatología y la neuroimagen del deterioro cognitivo vascular y la demencia, así como los enfoques diagnósticos y terapéuticos actuales.



AVANCES PRODUCIDOS EN EL ÁREA

- La evidencia revisada destaca el papel crítico de la función neurovascular en el mantenimiento de la salud del cerebro y la contribución significativa de las causas vasculares a la demencia relacionada con la edad.
- Se han desarrollado nuevos criterios de clasificación para el deterioro cognitivo vascular y la demencia vascular basados en criterios clínicos

y de imagen y se han introducido herramientas más prácticas para evaluar los déficits cognitivos.

- Se han realizado avances en la patobiología del deterioro cognitivo vascular y la demencia vascular, proporcionando una comprensión más matizada de los factores patogénicos que convergen en la microvasculatura cerebral, especialmente en la sustancia blanca, para inducir disfunción cognitiva.
- Los progresos en imágenes cerebrales brindan ahora la oportunidad de detectar las lesiones cerebrales que subyacen en el deterioro cognitivo vascular y la demencia vascular *in vivo* y evaluar y cuantificar su efecto sobre la estructura cerebral y su función.



LAGUNAS DE CONOCIMIENTO

- La epidemiología del deterioro cognitivo causado por factores vasculares se entiende menos en comparación con otras formas de demencia.
- La mayoría de los estudios se han centrado en la demencia no especificada, y hay información incompleta sobre la incidencia/prevalencia del deterioro cognitivo vascular y la demencia vascular.
- Se necesita una comprensión más profunda de la patobiología del deterioro cognitivo vascular y la demencia vascular para desarrollar nuevas intervenciones diagnósticas y terapéuticas.
- Existe una necesidad urgente de biomarcadores confiables para el diagnóstico precoz y el seguimiento de la progresión de la enfermedad.
- Los progresos en el manejo del deterioro cognitivo vascular y de la demencia vascular son limitados y no hay disponibles tratamientos modificadores de la enfermedad.
- No hay pruebas suficientes de que el control del factor de riesgo afecte el curso clínico de la enfermedad.
- La mayor parte del deterioro cognitivo en los ancianos surge de múltiples patologías, de las cuales el componente vascular es actualmente el único tratable y prevenible.
- Las medidas para prevenir la enfermedad cerebrovascular y promover la salud del cerebro son las únicas opciones viables actualmente disponibles para contener la carga, en rápida expansión, de la demencia.

PUNTOS CLAVE

- 】 La demencia relacionada con la edad está creciendo de forma alarmante en todo el mundo y se estima que en 2050 afectará a 150 millones de personas.
- 】 Las alteraciones cerebrovasculares son una causa importante de demencia, pero también son culpables de la EA.
- 】 Han surgido nuevos conocimientos sobre la patobiología, la prevención y el diagnóstico del deterioro cognitivo vascular y la demencia vascular, pero las terapias aún no están disponibles.
- 】 Mantener la salud vascular y preservar la función cerebral puede mitigar el impacto de la demencia en la salud pública.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: PATOGÉNESIS E IMPACTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES EN EL DETERIORO COGNITIVO

Alzheimer's dementia: pathogenesis and impact of cardiovascular risk factors on cognitive decline.

AUTORES:

Wanleenuwat P, Iwanowski P, Kozubski W.

REFERENCIA:

Postgrad Med. 2019;131:415-22.



ANTECEDENTES

- La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia y se manifiesta con alteraciones en las habilidades cognitivas y en el comportamiento y deterioro progresivo de la memoria que conducen a un empeoramiento gradual de los síntomas.
- Las principales características patológicas de la EA son las acumulaciones de placas amiloides neuronales y nudos neurofibrilares, con lesiones tempranas que aparecen principalmente en el hipocampo: el área del cerebro involucrada en la memoria y el aprendizaje.
- Se cree que los factores de riesgo relacionados con la enfermedad cardiovascular (ECV) desempeñan un papel crucial en el desarrollo de la enfermedad y la aceleración del deterioro cognitivo al empeorar la perfusión cerebral y promover alteraciones en el aclaramiento amiloide.



OBJETIVO DE LA REVISIÓN

Examinar los principales factores de riesgo cardiovascular que ejercen un papel en el deterioro cognitivo en pacientes con EA: insuficiencia cardíaca (IC), hipertensión arterial (HTA), hipotensión, aterosclerosis, hiperlipemia, enfermedad de la arteria coronaria e ictus.



RESULTADOS PRINCIPALES

- La evidencia actual sugiere que la IC, la HTA, la hipotensión, la aterosclerosis, la hiperlipemia,

la enfermedad de la arteria coronaria y el ictus son responsables del inicio precoz del desarrollo de EA y de la aceleración del deterioro cognitivo en pacientes con EA con ECV coexistente.

- Las consecuencias comunes de las ECV mencionadas anteriormente son la desregulación de las funciones autorreguladoras cerebrovasculares, la disminución crónica de la perfusión cerebral y la eventual crisis neurológica de energía.
- Las alteraciones en la perfusión cerebral también se han relacionado con una disminución del aclaramiento y un mayor depósito de placas amiloides.



CONCLUSIÓN

- Las investigaciones futuras deben continuar explorando el eje corazón-cerebro y los mecanismos fisiopatológicos por los que diferentes factores pueden conducir a la hipoperfusión cerebral, ya que la asociación entre ECV y EA aún no está clara.
- Es crucial conseguir una sólida comprensión de estas alteraciones para el futuro desarrollo de farmacoterapias dirigidas y estrategias preventivas.
- También es importante asegurar que se aborden todos los factores de riesgo para que los cambios en el estilo de vida y las estrategias terapéuticas apropiadas puedan ser introducidas precozmente antes de que se manifieste la enfermedad.

PUNTOS CLAVE

- 】 La IC, la HTA, la hipotensión, la aterosclerosis, la hiperlipemia, la enfermedad de la arteria coronaria y el ictus son responsables del inicio precoz del desarrollo de EA y de la aceleración del deterioro cognitivo en pacientes con EA con ECV coexistente.
- 】 Es importante asegurar que se aborden todos los factores de riesgo para que los cambios en el estilo de vida y las estrategias terapéuticas apropiadas se puedan introducir precozmente, antes de que se manifieste la enfermedad.

Imágenes en cardiología

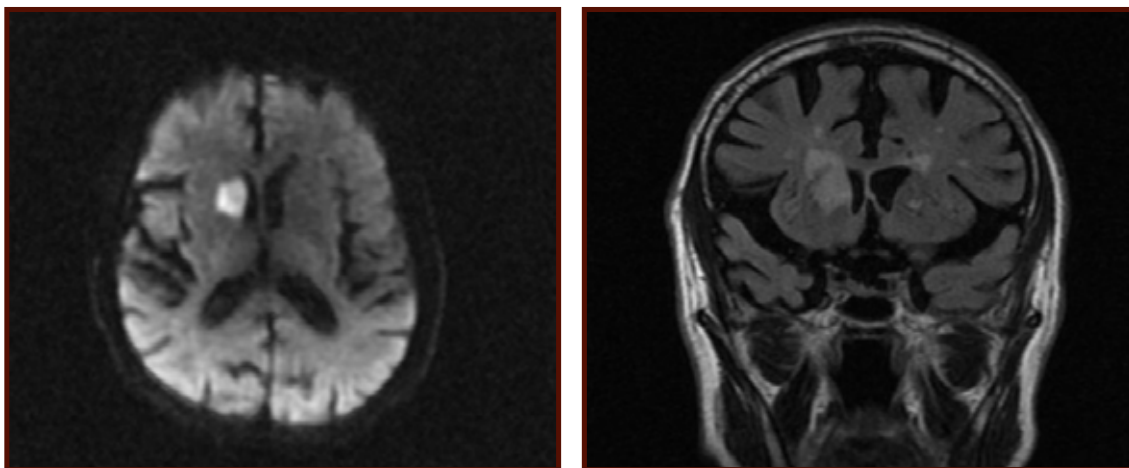


Figura 1. Resonancia magnética cerebral.

Ictus isquémico lacunar agudo en varón de 79 años con antecedente de demencia mixta (enfermedad de Alzheimer y demencia vascular).

Se observa una restricción en secuencia difusión (imagen izquierda) en cabeza de núcleo caudado y brazo anterior de cápsula interna derecha. En secuencia FLAIR (imagen derecha) se aprecia leucoaraiosis Fazekas 2 y atrofia de parénquima cerebral con mayor predominio parietal bilateral

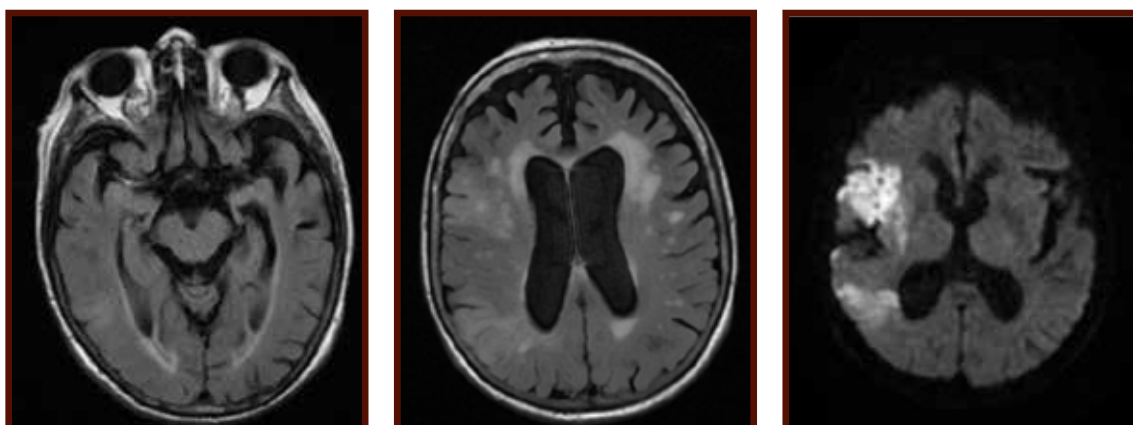


Figura 2. Resonancia magnética cerebral.

Ictus isquémico en territorio de arteria cerebral media (ACM) derecha en mujer de 84 años con antecedente de enfermedad de Alzheimer y fibrilación auricular.

En secuencia FLAIR (del inglés fluid-attenuated inversion recovery) se aprecia atrofia de hipocampos (imagen izquierda) y leucoaraiosis Fazekas 2 (imagen central). Restricción cortical en territorio de la ACM derecha en secuencia de difusión (imagen derecha) que se traduce en una isquemia aguda.

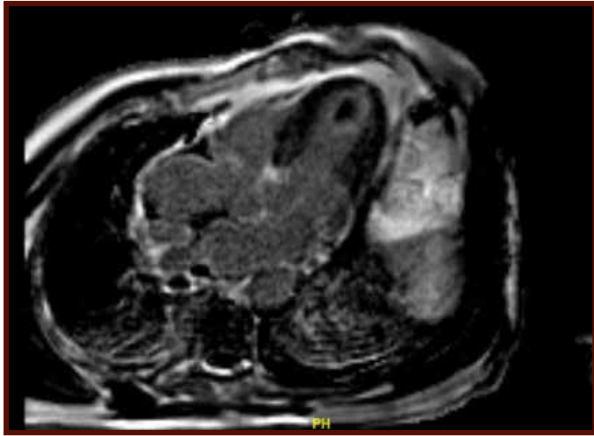


Figura 3. Resonancia magnética cardíaca.

Mujer de 75 años con antecedente de deterioro cognitivo incipiente y un ictus isquémico reciente. Se realiza ecocardiograma transtorácico donde se observa disfunción ventricular con alteraciones de la contractilidad segmentaria e imagen de trombo intraventricular.

En el plano apical de 4C se observa infarto anterior e imagen de trombo intraventricular, que justifica el ictus.



Figura 4. Ecocardiograma transesofágico.

Varón de 75 años con ictus isquémico. Al ingreso se diagnostica fibrilación auricular de inicio indeterminado.

Se observa material anecoico en su interior, redondeado, indicativo de trombo en orejuela izquierda de la aurícula izquierda.

Las figuras son cortesía de los Dres. Anna Martín Bechet, Enrique Santos Olmeda y Víctor Marcos Garcés.

E entrevista

“Predecir el riesgo cardiovascular permite predecir también la progresión de deterioro cognitivo”



Dra. Marta Martínez Reig

Servicio de Geriátría, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.

Licenciada en Medicina por la Universidad de Valencia, especialista en Geriátría y doctora en Medicina por la Universidad de Castilla-La Mancha. Autora de publicaciones en diversas revistas nacionales e internacionales de primer nivel y capítulos de libros en el ámbito nacional e internacional. Actualmente desarrolla su trabajo como Facultativo Especialista de Área en Geriátría en el Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia con actividad asistencial tanto en planta de hospitalización de agudos como en consulta externa de Geriátría, con un elevado porcentaje de pacientes con deterioro cognitivo y patología cardiovascular.

Diversas escalas han demostrado una asociación entre un perfil de riesgo cardiovascular elevado y el deterioro de las capacidades cognitivas. ¿Cuáles son los elementos más comunes entre todas estas escalas?

La enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular y la enfermedad cardiovascular compar-

ten múltiples factores de riesgo: hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, sedentarismo, tabaquismo, diabetes mellitus. Esto explica que los investigadores del estudio Framingham hayan observado que su escala de valoración del riesgo cardiovascular (*Framingham Cardiovascular Risk Profile*) en la que se incluyen ítems de edad, sexo, diabetes, tabaquismo, hiperten-

sión arterial y niveles de colesterol, además de ser buena predictora de riesgo cardiovascular, lo es también de progresión de deterioro cognitivo (tanto en pacientes sin afectación cognitiva previa como en aquellos con deterioro cognitivo leve). Además, también se ha relacionado con alteraciones estructurales cerebrales como menor volumen cerebral o mayor número de lesiones hiperintensas en sustancia blanca. Algunas otras escalas del mismo grupo creadas para valorar riesgo de ictus o riesgo de insuficiencia cardíaca también se han relacionado con mayor deterioro cognitivo en el tiempo y mayor incidencia de demencia. Existe, incluso, una escala específica para valorar el riesgo de demencia en función del riesgo cardiovascular —CAIDE (*Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Incidence of Dementia*) *Dementia Risk Score*— que incluye la edad, hipertensión arterial, colesterol y obesidad, entre otros factores.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la hipertensión es un factor de riesgo de enfermedad de Alzheimer, pero también existen evidencias que demuestran que la hipotensión en los ancianos se asocia con un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer. ¿Dificultan estos hallazgos el manejo de la presión arterial en los pacientes hipertensos?

Efectivamente, en cuanto a la relación entre hipertensión y demencia la evidencia de la que disponemos hasta el momento es poco concluyente.

La hipertensión mantenida en el tiempo origina rigidez vascular, engrosamiento de la pared de los vasos y disminución de su calibre. Teniendo en cuenta que el cerebro es uno de los órganos más vascularizados del cuerpo, estos cambios en el sistema circulatorio tienen consecuencias significativas a nivel cerebral, disminuyendo el flujo sanguíneo cerebral y afectando a la integridad de la barrera hematoencefálica. Existe una asociación bastante clara entre hipertensión y demencia vascular; sin embargo, la relación entre hipertensión y enfermedad de Alzheimer es más controvertida.

Según algunos estudios el tratamiento para controlar la tensión arterial en la edad media de la vida podría ayudar a mantener, incluso mejorar, la capacidad cognitiva en el tiempo. Por

el contrario, en otros trabajos se describe que cifras tensionales más bajas en sujetos mayores están directamente relacionadas con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad Alzheimer y que cifras elevadas tendrían un factor protector. Es posible, por tanto, que la relación entre tensión arterial y demencia dependa de la franja de edad a que nos refiramos.

Puesto que algunas evidencias sugerían una relación entre el colesterol y el deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer, se planteó la hipótesis de que las estatinas podrían reducir la aparición o progresión de esta enfermedad. Sin embargo, los estudios no han demostrado hasta ahora beneficio. ¿Cuáles podrían ser las razones?

Así es. Aunque los niveles elevados de colesterol se han propuesto como factor de riesgo tanto de demencia vascular como de enfermedad de Alzheimer, ningún ensayo clínico aleatorizado ha conseguido demostrar que el empleo de estatinas prevenga el desarrollo de demencia en sujetos con factores de riesgo cardiovascular, tampoco las revisiones sistemáticas publicadas en los últimos años. De forma similar a lo que ocurre con la hipertensión arterial, es posible que la relación entre los niveles de colesterol y el riesgo de demencia esté influenciada por el momento de inicio y el tiempo de duración de la dislipemia. Otra razón es que en realidad los niveles de colesterol en plasma no reflejan con fiabilidad las concentraciones de colesterol dentro de la barrera hematoencefálica. A la espera de nuevos estudios, con la evidencia de que disponemos actualmente no existe justificación para el uso preventivo de las estatinas en la demencia.

Tampoco están claros los puntos de intersección entre la diabetes y la enfermedad de Alzheimer, pero se está probando la eficacia de distintos fármacos hipoglucemiantes en la prevención del deterioro cognitivo asociado a esta enfermedad. ¿En qué se basan estos estudios y cuáles están siendo los resultados?

Se ha comprobado que la diabetes aumenta el riesgo de demencia, no solo mediante mecanismos

vasculares, sino incidiendo directamente en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer: se cree que la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y la hiperglucemia incrementan tanto el depósito de β -amiloides extracelulares como la hiperfosforilación de la proteína tau. Según esto, se han realizado varios ensayos clínicos con agentes antidiabéticos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, algunos de ellos con resultados preliminares favorables pero en cualquier caso las revisiones y metaanálisis disponibles hasta la fecha no han mostrado resultados concluyentes y no existe suficiente evidencia en el momento actual para recomendar el uso de tratamiento hipoglucemiante en pacientes sin diabetes.

En el caso de los pacientes diabéticos, una revisión Cochrane de hace dos años evaluó el efecto del tipo de tratamiento y el nivel de control metabólico sobre la cognición en sujetos con diabetes tipo 2. No se observó diferencia en cuanto a factor protector de demencia entre unos tratamientos hipoglucemiantes y otros y, respecto a la intensidad del control glucémico, tampoco se vio que un control glucémico intensivo fuera beneficioso para la prevención del deterioro cognitivo y, sin embargo, sí se duplicaba la incidencia de episodios de hipoglucemia severa.

Por tanto, hasta el momento no existe evidencia para el uso de hipoglucemiantes en la prevención de demencia en sujetos sin diabetes y, en aquellos sujetos con diabetes, no se ha visto beneficio cognitivo del control glucémico intensivo ni de unos antidiabéticos frente a otros.

El estilo de vida (ejercicio, dieta) también se ha relacionado con la enfermedad de Alzheimer, pero ¿tiene un impacto por sí mismo o solo por su relación con el control de factores de riesgo cardiovascular?

Es difícil responder a esta pregunta dada la interrelación entre factores de riesgo cardiovascular y enfermedad de Alzheimer y la interrelación también entre el estilo de vida y los factores de riesgo cardiovascular.

En el caso del ejercicio físico hay evidencia de que, en la fase preclínica de la enfermedad de Alzheimer, una actividad física regular puede

disminuir la carga de β -amiloides y tener, por tanto, un beneficio directo sobre la fisiopatología de la enfermedad. Se ha visto también que una actividad aeróbica regular favorece la vascularización cerebral y podría tener beneficio sobre la capacidad cognitiva.

Respecto a la obesidad, sí hay estudios epidemiológicos que demuestran que ser obeso en las etapas medias de la vida aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer en edades más avanzadas, independientemente de la presencia o no de otros factores de riesgo cardiovascular. Al igual que hemos visto que ocurre con la hipertensión, esta relación no es lineal; siendo el sobrepeso en el adulto mayor un factor protector para deterioro cognitivo y el bajo peso, un factor de riesgo.

El tabaquismo en la edad media de la vida incrementa hasta el doble el riesgo de padecer demencia futura, aunque no sabemos si como factor independiente o asociado al incremento de riesgo cardiovascular. Sí se ha descrito que el riesgo aumenta en aquellos fumadores portadores del alelo APOE $\epsilon 4$. Algunos estudios sugieren que dejar de fumar podría reducir el riesgo hasta niveles similares a los de aquellos que nunca han fumado.

Aunque la contribución genética a la enfermedad de Alzheimer es compleja, se han identificado algunos marcadores genéticos que se asocian tanto al riesgo para enfermedad de Alzheimer como al riesgo cardiovascular y cerebrovascular. ¿Hasta qué punto los avances en este campo serán relevantes para prevenir o retrasar el desarrollo de esta enfermedad?

Sí, así es, existen marcadores genéticos comunes para ambas patologías. En los casos de enfermedad de Alzheimer de inicio tardío la presencia del alelo $\epsilon 4$ en el gen de la apolipoproteína E (APOE) es el factor de riesgo genético que genera un mayor riesgo relativo. Este mismo alelo se ha relacionado también con deterioro cognitivo atribuible a demencia vascular. Además, la lipoproteína ApoE interviene de forma determinante en el transporte del colesterol y se asocia a mayor riesgo de aterosclerosis y demencia vascular. Su importancia para la prevención de la enfermedad no está clara, puesto

que, a diferencia de lo que ocurre con los genes de la preselinina para la enfermedad de Alzheimer, no se recomienda en el momento actual el estudio genético de la ApoE con fines de consejo genético, dado que hasta un 50% de los portadores de APOE no desarrollarán síntomas en la edad avanzada. En este momento las recomendaciones serían la mismas que en la población general: estimulación cognitiva, medidas sobre el estilo de vida y prevención de riesgo cardiovascular.

¿Cómo se relaciona la insuficiencia cardíaca con el deterioro cognitivo?

Se ha visto que la prevalencia de deterioro cognitivo es mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca, así como la incidencia de demencia o de deterioro cognitivo leve en comparación con sujetos de la misma edad sin insuficiencia cardíaca. Esta asociación puede explicarse por varios mecanismos. En primer lugar, existen factores de riesgo compartidos: hipertensión arterial, diabetes, obesidad... En segundo

lugar, es frecuente la presencia conjunta con la insuficiencia cardíaca de otras enfermedades que contribuyen a la aparición de demencia (fibrilación auricular, síndrome de apnea/hipopnea del sueño, depresión...). Y, por último, la insuficiencia cardíaca puede favorecer determinados cambios estructurales a nivel cerebral que deriven en peor capacidad cognitiva: hipoperfusión cerebral por reducción del gasto cardíaco, alteraciones en los vasos de la microcirculación cerebral y mayor riesgo de eventos tromboembólicos. A pesar de estos elementos comunes, los estudios realizados hasta la fecha no han podido describir, por ejemplo, una clara relación entre la gravedad de la insuficiencia cardíaca con cambios en la función cognitiva o la influencia del tratamiento de la insuficiencia cardíaca en relación con la evolución del deterioro cognitivo. Seguro que en el futuro dispondremos de más estudios que nos permitan conocer en mayor detalle cómo se interrelacionan estas dos entidades.

Esta publicación ha sido patrocinada por Almirall

© 2019 Los Autores

© 2019 de esta edición por Springer Healthcare Ibérica S.L.

Imagen de cubierta: @Shutterstock/Romanova Natali

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de los Autores y/o de Springer Healthcare Ibérica.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación, los Autores, Springer Healthcare Ibérica y sus asociados no se responsabilizan de la actualización de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica su recomendación. Las opiniones manifestadas no reflejan necesariamente las de los Autores o las de Springer Healthcare Ibérica y sus asociados.

Por favor, consulte la ficha técnica del fabricante antes de prescribir ningún medicamento mencionado en esta publicación.



Springer Healthcare

Springer Healthcare Ibérica, S.L.

Rosario Pino, 14 - 4ª planta. 28020 Madrid. España

Tel: +34 91 555 40 62

www.springerhealthcare.com

www.springernature.com

Part of the Springer Nature group

