



**FACTORES DE RIESGOS CARDIOVASCULARES ASOCIADOS AL  
DETERIORO COGNITIVO EN UNA POBLACIÓN MAYOR DE 65 AÑOS EN  
CARTAGENA**

**GIANCARLOS CONDE CARDONA**

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA  
ESCUELA DE MEDICINA  
POSTGRADO  
NEUROLOGÍA CLÍNICA  
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.  
2018**

**FACTORES DE RIESGOS CARDIOVASCULARES ASOCIADOS AL  
DETERIORO COGNITIVO EN UNA POBLACIÓN MAYOR DE 65 AÑOS EN  
CARTAGENA**

**GIANCARLOS CONDE CARDONA**

**ESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA CLÍNICA**

**Tesis o trabajo de investigación para optar el título de  
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA CLÍNICA**

**TUTOR**

**ORLANDO NAVARRO ULLOA, ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA**

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA  
ESCUELA DE MEDICINA  
POSTGRADO  
NEUROLOGÍA CLÍNICA  
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.  
2018**

**Nota de aceptación**

---

---

---

---

---

**Presidente del jurado**

---

**Jurado**

---

**Jurado**

**Cartagena, D. T y C., Junio 2018**

**Cartagena, diciembre 2014**

**Doctor:**

**MANUEL JAVIER TORRES SANCHEZ**

Director de Investigaciones

Universidad del Sinú EBZ

Seccional Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

La presente tiene como fin someter a revisión y aprobación para la ejecución del proyecto de investigación titulado: **Factores de riesgos cardiovasculares asociados al deterioro cognitivo en una población mayor de 65 años en Cartagena**, a cargo de GIANCARLOS CONDE CARDONA, adscritos a la escuela de "MEDICINA" en el área de postgrado.

**Atentamente,**

---

GIANCARLOS CONDE CARDONA

Residente neurología clínica

Universidad del Sinú Elías Bechara Zainum – Seccional Cartagena.

## DEDICATORIA

A mi hija María Jose, mi esposa, padres y hermana, a quienes les he restado tiempo y dedicación para sumarlo a la profesión médica y llevar a cabo este proyecto de investigación.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Universidad del Sinú, por permitirme lograr culminar este gran sueño de ser neurólogo.

A la Fundación de Alzheimer Colombia y Yasmina García, por la ayuda brindada en todo este proceso de investigación y lucha constante para que se logre mejorar la calidad de vida de los pacientes que sufren demencia.

A Jose Gamero Tafur, Líder del semillero de investigación, que estuvo conmigo siempre presente en la recolección y realización de este manuscrito.

A Juan Guerrero De Las Aguas, Nicanor Beleño, Luis Tirado, Yoise Montes, Michael Gordon, Alfredo Coneo, quienes sin duda son unos excelentes médicos y fueron una ayuda invaluable en la investigación.

A Enrique Ramos Clason, Docente de investigación del posgrado que fue mi guía en todo este proceso y su paciencia y dedicación ayudaron para llevar a fin último este gran proyecto.

Al Dr. Orlando Navarro Ulloa, como docente de cardiología en la especialidad de neurología me permitió entender la importancia de realizar este trabajo.

A Lina María Lopez, Víctor Pardo, especialistas que constantemente trabajan por la neurorehabilitación del paciente con deterioro cognitivo que formaron parte de mi equipo para lograr cumplir los objetivos tratados.

## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN .....	8
INTRODUCCION .....	10
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	11
2. JUSTIFICACIÓN .....	14
3. OBJETIVOS .....	16
3. 1. OBJETIVO GENERAL .....	16
3. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
4. MARCO TEÓRICO.....	17-43
4. 3. MARCO LEGAL (ASPECTOS ÉTICOS).....	44
5. METODOLOGÍA.....	45
5. 1. TIPO DE DISEÑO .....	45
5. 2. POBLACIÓN.....	45
5. 2. 1. Población Marco o referencia.....	45
5. 2. 2. Población de estudio .....	45
5. 2. 3. Población sujeto de estudio .....	45
5. 3. MUESTRA Y MUESTREO.....	46
5.4. VARIABLES ANALIZADAS.....	46
5. 5. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.....	47
5. 6. TECNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	48
5. 6. 1. Fuentes .....	48
5. 6. 2. Fases .....	48
6.    TECNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	48
7. RESULTADOS .....	49
7.1. ANÁLISIS DE LOS MARCADORES NEUROPSICOLÓGICOS.....	50
7.    DISCUSIÓN .....	51
9. CONCLUSIONES.....	54
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	55
TABLAS .....	60

# FACTORES DE RIESGOS CARDIOVASCULARES ASOCIADOS AL DETERIORO COGNITIVO EN UNA POBLACIÓN MAYOR DE 65 AÑOS EN CARTAGENA

## RESUMEN

El deterioro cognitivo es un trastorno comúnmente relacionado con la edad, siendo el Alzheimer una enfermedad primaria relacionada, que afecta la memoria y todas las funciones cognitivas. En sus inicios es insidiosa y las manifestaciones van progresando con los años. Se consideran que factores sociodemográficos, cardiovasculares y genéticos se han visto asociados con la progresión del deterioro cognitivo.

### Objetivos:

Identificar la asociación entre factores de riesgos cardiovasculares y deterioro cognitivo en relación a enfermedad de Alzheimer en una población mayor de 65 años en Cartagena.

### Métodos:

Estudio cuantitativo, observacional, analítico de corte trasversal, se incluyeron individuos mayores de 65 años, de Cartagena, se realizan valoraciones por parte del servicio de trabajo social, neuropsicología, neurología y fisioterapia desde el 01 de enero de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2016. Se correlacionaron los factores sociodemográficos, riesgos cardiovasculares y educación con escala de MOCA.

### Resultados:

La población adulta con edades promedio de 72.4 años, el deterioro cognitivo fue definido como un MOCA menor de 22 y se observó en el 54.1%; Se encontró mejor rendimiento en las pruebas a la población con nivel de estudio > de 5 años. (P: 0,0002). La población mayor de 65 años con deterioro cognitivo y riesgos cardiovasculares los factores de riesgos cardiovasculares asociados más prevalentes, encontrados fueron hipertensión arterial con 67.9%, Dislipidemia 30.8%, Enfermedad vascular con 19.5%, Diabetes mellitus con 11.3%, Sobrepeso con 36.5%, Obesidad con 18.2%, índice cintura talla (ICT) positivo en 89.3% y Presión de pulso aumentada en el 70.4%, sin embargo ninguno fue estadísticamente significativo.

### Conclusiones:

En nuestro estudio se encontró que más de la mitad de la población mayor de 65 años de edad, presenta deterioro cognitivo. El deterioro cognitivo parece estar relacionado con el nivel educativo, por lo cual es un factor determinante a tener en cuenta para futuros trabajos donde se incluyan todos los diferentes grupos educativos y socioculturales.

**Palabras clave:** (fuente Des-BIREME) deterioro cognitivo, demencia, riesgo cardiovascular.



## **Cardiovascular risk factors associated with cognitive decline in a population older than 65 years in Cartagena**

### **ABSTRACT**

Cognitive decline is a disorder commonly related to age, Alzheimer's being a related primary disease, which affects memory and all cognitive functions. In its beginnings it is insidious and the manifestations are progressing with the years. It is considered that sociodemographic, cardiovascular and genetic factors have been associated with the progression of cognitive decline.

#### **Objectives:**

To identify the association between cardiovascular risk factors and cognitive decline in relation to Alzheimer's disease in a population over 65 years of age in Cartagena.

#### **Methods:**

Quantitative, observational, analytical study of cross section, included individuals over 65 years of age, from Cartagena, evaluations are performed by the social work service, neuropsychology, neurology and physiotherapy from January 1, 2015 to December 31, 2016. Sociodemographic factors, cardiovascular risks and education were correlated with the MOCA scale.

#### **Results:**

The adult population with an average age of 72.4 years, cognitive deterioration was defined as a MOCA lower than 22 and was observed in 54.1%; We found better performance in the tests for the population with a study level of > 5 years. (P: 0.0002). The population over 65 years of age with cognitive impairment and cardiovascular risks the most prevalent associated cardiovascular risk factors found were hypertension with 67.9%, dyslipidemia 30.8%, vascular disease with 19.5%, diabetes mellitus with 11.3%, overweight with 36.5%, Obesity with 18.2%, waist size index (ICT) positive in 89.3% and pulse pressure increased in 70.4%, however none was statistically significant.

#### **Conclusions:**

In our study it was found that more than half of the population over 65 years of age has cognitive impairment. The cognitive deterioration seems to be related to the educational level, which is why it is a determining factor to be taken into account for future work where all the different educational and sociocultural groups are included.

**Key Words:** (source Mesh, NLM) cognitive decline, dementia, cardiovascular risk.

## **INTRODUCCION**

El deterioro cognitivo por enfermedad de Alzheimer es el principal trastorno neurodegenerativo que afecta la memoria y todas las funciones cognitivas. En sus inicios es insidiosa y las manifestaciones van progresando con los años, teniendo actualmente un curso inevitable en su evolución que termina con una incapacidad funcional, mental y la muerte. Se considera que tiene consecuencias importantes en los individuos involucrados, presentando una alta carga en el sistema de salud.(1,2).

El principal riesgo para la enfermedad es la edad. La incidencia se duplica cada 5 años después de los 65 años de edad y en la mayoría de los casos la relación no es hereditaria sino medio ambiental y factores sociales que son determinantes. Actualmente no se conoce la incidencia y las características de la enfermedad en Colombia, por lo que se plantea realizar un estudio prospectivo que permita conocer cuál es el comportamiento del deterioro cognitivo mayor en un grupo de individuos de edad avanzada en una ciudad de la costa caribe Colombiana, Cartagena.

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer (EA) es una demencia primaria, del grupo de las demencias que se caracteriza por deterioro cognitivo con compromiso de todas las esferas mentales. El Informe Mundial sobre la enfermedad demencial tipo EA publica para el 2010 un total de 35.6 millones de personas afectadas en el mundo y se calculaba que esta cifra se duplicaría cada 20 años. En Colombia se ha determinado una prevalencia de 1.8 y 3.4% en grupos de pacientes mayores a 65 y 75 años respectivamente, sin embargo estos datos corresponden a demencia sin precisar su clasificación.

Se conoce que la principal barrera para implementar terapias y por lo tanto reducir los costos de la enfermedad, es la dificultad que tiene el personal médico en los servicios de atención primaria para detectar el compromiso cognoscitivo. Esta falla en el diagnóstico se atribuye en primer lugar a la carencia del conocimiento de las enfermedades demenciales en particular es sus estadios iniciales, la falta de uso de los métodos de tamizaje para demencia y la errada percepción de que nada puede hacerse para tratar estas entidades.

Los pacientes con demencia representan alto gasto de servicios de salud por lo cual existen múltiples estudios que evalúan y cuantifican los costos tanto directos como indirectos de esta entidad. En el Reino Unido se estima que de 461.000 adultos mayores, 224.000 tienen compromiso cognoscitivo y viven en instituciones a un costo de 4.6 billones de libras (8.2 billones de dólares). La demencia es una entidad que requiere en muchos casos un cuidador de tiempo completo, en Estados Unidos se estima, que el costo total por cuidadores asciende a 18 millones de dólares por año. El costo de la medicación por persona es de 1.825 dólares por año. Se calcula que el cuidado de un paciente con demencia requiere de 15, 44 o 70 horas semanales dependiendo del grado de compromiso cognoscitivo entre leve moderado o severo, respectivamente. (3)

Está definido claramente que el deterioro cognitivo por enfermedad de Alzheimer con inicio después de los 65 años representa la gran mayoría de los casos (>95%). Muchos factores ambientales pueden influir en las respuestas inflamatorias que

contribuyen a la patología de la enfermedad, incluyendo la dieta. Los factores de riesgos poco se conocen en nuestra población, sin embargo existe una correlación entre hipertensión arterial, la obesidad, diabetes tipo 2 y la presencia de gen Apoe E, que es una lipoproteína del colesterol, todos ellos relacionados en procesos metabólicos que presentan compromiso inflamatorio de los receptores y alteraciones en las vías de señalización cerebral. (4)

Algunos estudios sugieren que reducir los factores de riesgos cardiovasculares puede influir favorablemente en la patología de la enfermedad del Alzheimer y por lo tanto disminuir la progresión clínica. (5)

Por lo cual nos planteamos la siguiente pregunta problema:

**¿CUAL ES LA ASOCIACIÓN ENTRE FACTORES DE RIESGOS  
CARDIOVASCULARES Y LA PRESENCIA DE DETERIORO COGNITIVO POR  
ESCALA MOCA EN UNA POBLACIÓN MAYOR DE 65 AÑOS EN CARTAGENA?**

## 2. JUSTIFICACIÓN

En Colombia, el grupo de los adultos mayores y los ancianos, presenta un crecimiento demográfico acelerado y un aumento en la expectativa de vida. Se estima que la población mayor de 60 años se incrementa anualmente aproximadamente en 80.000 personas y para el año 2050 se proyecta un crecimiento demográfico a 15 millones de habitantes; así mismo, se considera que la esperanza de vida pase de 72.2 años en el 2004 a 76.5 años en el 2019. Paralelamente al crecimiento demográfico y al aumento en la expectativa de vida de éste grupo etareo, aparecen patologías ligadas a la edad que no sólo afectan las condiciones físicas sino también las psicológicas, entre las cuales se pueden resaltar las de tipo cognitivo.

Teniendo en cuenta el aumento en la expectativa de vida y el crecimiento demográfico en Colombia, además de una Alta prevalencia de cuadros demenciales (19.1 por cada mil habitantes), es importante considerar políticas públicas orientadas a la salud mental de este grupo poblacional. (6)

Cada día se conoce que la población adulto mayor va en aumento en la mayoría de los países y las enfermedades crónicas como la diabetes, hipertensión y obesidad van en aumento con el advenimiento de los nuevos retos sociales. La demencia se ha convertido en uno de los mayores problemas de salud pública debido a la prevalencia e incidencia estimada así también como los factores de riesgos de las enfermedades cardiovasculares, principalmente la diabetes mellitus tipo 2.

Existe en Cartagena la fundación Alzheimer, con una gran población y conocimiento de las personas que pueden tener compromisos cognoscitivos en la ciudad lo cual nos sería útil para empezar a clasificar y realizar diagnósticos oportunos. También una red hospitalaria importante que es el Dadis que tiene referencia para todo el departamento de Bolívar y un hospital neurológico (fundación centro colombiano de epilepsia y enfermedades neurológicas FIRE) que tiene referencia para la costa caribe y el país que cursa con convenios académico- asistencial con el posgrado de neurología que hace factible la realización del estudio epidemiológico

permitiéndonos acceder a la población con enfermedades neurodegenerativas tipo Alzheimer y poder utilizar los instrumentos de valoración, diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

El deterioro cognitivo por enfermedades de Alzheimer presenta un gran impacto social, por lo que conocer de forma temprana su presentación clínica en nuestra población y si hay factores asociados que la agravan o potencian la aparición de la enfermedad podrá permitir mejorar el sistema sanitario al implementar estrategias preventivas en este grupo poblacional que permita disminuir su aparición mediante un control adecuado.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3. 1. OBJETIVO GENERAL**

Identificar la asociación entre factores de riesgos cardiovasculares y deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer en una población mayor de 65 años en Cartagena.

#### **3. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- ✓ Caracterizar socio demográficamente la población a estudio.
- ✓ Identificar relación entre presión de pulso y riesgo deterioro cognitivo.
- ✓ Identificar la relación entre hipertensión arterial con el deterioro cognitivo.
- ✓ Describir la relación entre índice cintura talla (ICT) con deterioro cognitivo.
- ✓ Establecer la relación entre diabetes mellitus y obesidad con deterioro cognitivo.
- ✓ Comparar los niveles de deterioro cognitivo por la escolaridad.



## **4. MARCO TEÓRICO**

### **4.1. DETERIORO COGNITIVO, DEMENCIA Y ALZHEIMER**

El deterioro cognitivo es el inicio de una demencia, la mas frecuente de todas es la enfermedad de Alzheimer. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define demencia como un síndrome causado por enfermedad cerebral de naturaleza crónica o progresiva en el cual hay una perturbación de múltiples funciones corticales, cálculo, capacidad de aprendizaje, lenguaje y juicio, en donde la conciencia no está alterada y los déficits en la función cognitiva se acompañan comúnmente y ocasionalmente están precedidos por deterioro del control emocional, conducta social o la motivación.

El Manual de Diagnóstico y Estadísticas de la Asociación Americana de Psiquiatría define la demencia como una entidad cuya característica esencial es un deterioro de las funciones mentales superiores, en la cual se afecta inicialmente la memoria a corto y largo plazo asociada a un deterioro en el pensamiento abstracto, alteración del juicio, otras alteraciones en la función cortical superior o cambio de la personalidad. El daño es lo suficientemente severo como para interferir significativamente con el trabajo o las actividades de la vida social o la interrelación con los demás.

Del grupo de las demencias, la enfermedad de Alzheimer es el deterioro cognitivo más común, se considera que es una enfermedad neurodegenerativa primaria cuya manifestación se presenta con desordenes cognitivos progresivos de diversas esferas que perjudican de manera significativa el comportamiento, la vida social y laboral. Es irreversible y progresiva, se considera un problema de salud pública.

En Colombia se ha determinado una prevalencia de 1.8 y 3.4% en grupos de pacientes mayores a 65 y 75 años respectivamente, sin embargo estos datos corresponden a demencia sin precisar su clasificación.

## **DETERIORO COGNITIVO EN ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y FACTORES GENÉTICOS**

El deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer (EA) es considerado un ente complejo, progresivo e irreversible cuyo diagnóstico definitivo solo es posible después de un examen patológico del cerebro. Con los avances en la investigación genética se han logrado identificar familias de EA, por lo cual se ha clasificado en dos de acuerdo a la edad de aparición: EA temprana de aparición entre los 30 a 65 años y EA tardía de aparición en mayores de 65 años. Los dos tipos de EA pueden ocurrir en personas con antecedentes familiares de la enfermedad. En la actualidad se han identificado genes autosómicos dominantes para la EA proteína B amiloidea (APP), Presenilina 1 (PSEN1) y Presenilina 2(PSEN2) en el caso de la EA esporádica se ha encontrado la presencia de la Apolipoproteína E (APOE). El estudio realizado por Lopera F et al en la ciudad de Medellín, Colombia ha logrado identificar el gen paisa una anomalía en el cromosoma 14 para identificar la EA temprana en una familia de 5000 personas a este gen se le ha denominado el gen paisa sin embargo los resultados de esta investigación solo pueden ser aplicados a este colectivo de personas portadoras del gen y no a la totalidad de las personas en diversas regiones del país aunque se considera un gran avance en la patogénesis de la enfermedad.

## **DETERIORO COGNITIVO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y ASOCIACION DE FACTORES DE RIESGOS CARDIOVASCULARES**

Desde hace ya varios años las diferentes investigaciones han encontrado una relación entre el riesgo de deterioro cognitivo, Enfermedad de Alzheimer y el síndrome metabólico(SM) caracterizado por la presencia de alteraciones como la resistencia a la insulina, que se manifiestan por hiperinsulinismo y por su asociación con obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y dislipidemia (17). En un estudio longitudinal realizado en Italia en el año 2011 estudiaron la relación del SM con deterioro cognitivo y la progresión a demencia en una población de 5632

participantes en edades comprendidas entre los 65 y 84 años, los investigadores encontraron que los participantes que presentaban SM tuvieron un mayor riesgo de progresión a demencia (OR, 4.40; 95% CI, 1.30–14.82) comparado con aquellos que no presentaban el SM (18).

En un estudio realizado con modelos animales (Ratas) se encontró que múltiples factores del SM están implicados en la patogénesis de la EA mostrando un déficit cognitivo acelerado para aquellos modelos animales con SM, con la consecuente acumulación de proteína  $\beta$  amiloidea en el hipocampo (19).

La obesidad ha sido asociada con varios procesos relacionados con la aceleración del envejecimiento incluida la excesiva producción de radicales libres, oxidación e inflamación (36-39). La obesidad está asociada con hiperplasia e hipertrofia del tejido adiposo generando una alteración en la adipogénesis e inflamación local lo que puede llegar a generar la aparición de diversas citosinas y adipoquinas incluidas la interleuquina 1 $\alpha$ , el factor de necrosis tumoral y la leptina. Esta última es la encargada de regular varios procesos fisiológicos que incluyen el control del apetito, peso corporal, funciones neuroendocrinas y la glicemia. La activación de las señales de leptina en el cerebro está asociada a la activación de señales necesarias en los diferentes procesos para promover la vida útil de las neuronas incluyendo la estimulación del crecimiento dendrítico en el hipocampo y neuronas corticales in vitro (20). Estudios epidemiológicos han indicado que altos niveles de leptina están asociados a la reducción de la incidencia de deterioro cognitivo en EA (21-22).

En la diabetes mellitus tipo 2 se ha encontrado que en el cerebro puede ocasionar micro y macro lesiones vasculares lo cual está asociado con disfunciones cognitivas incluida la EA (23-24). Las Dislipidemias y la hipertensión arterial también han sido identificadas como factores de riesgo en varios estudios epidemiológicos sin embargo el mecanismo molecular por el cual pueden estar asociadas todavía no es claro (25).

## **EFFECTOS DE LOS CAMBIOS EN LA PRESIÓN ARTERIAL EN TRASTORNO NEUROCOGNITIVO DEBIDO A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

La incidencia de la demencia ha aumentado constantemente, afectando aproximadamente a 4,6 millones de personas cada año y aproximadamente 33 millones de personas en el mundo. Además, Con el aumento de la esperanza de vida, se prevé que la prevalencia mundial de la demencia llegue a 81 millones de personas para 2040(1).

Su frecuencia aumenta fuertemente con la edad, desde menos del 1% en personas de 65 años hasta más del 25% en personas de 85 años o más(2). Las tasas de incidencia específicas por género son bastante similares hasta la edad de 85 años, después de lo cual las tasas de incidencia parecen ser más altas para las mujeres que para los hombres (Las tasas de incidencia específicas por género son bastante similares entre los hombres mayores de 60 años). Uno de cada ocho hombres, y casi una de cada cuatro mujeres, sufrirá al menos parte de su vida a causa de la enfermedad de Alzheimer(2). En la última década, la evidencia epidemiológica está acumulando que, particularmente en sujetos ancianos, los factores de riesgo vascular y los indicadores de enfermedad vascular se asocian con deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer, y que la presencia de enfermedad cerebrovascular intensifica la presencia y gravedad de la enfermedad vascular(2).

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa. Constituye la causa más frecuente de demencia y representa el 50-70% de los casos de demencia. La enfermedad de Alzheimer es más prevalente que la demencia vascular (infartos múltiples, demencia arteriosclerótica, que es responsable del 10-20% de los casos). Otras enfermedades, como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad del cuerpo de Lewy, la demencia frontotemporal y la hidrocefalia a presión normal son responsables de los casos restantes de demencia(1).

El deterioro cognitivo debido a la enfermedad de Alzheimer es una de las enfermedades neurodegenerativas más comunes, cuya prevalencia sobre la base de estudios epidemiológicos se estima en alrededor de 24 millones de personas en todo el mundo, ya que esta tasa se duplica cada 20 años en todo el mundo (3). Esta

enfermedad es causada por una pérdida masiva de neuronas, acumulación intracelular de ovillos neurofibrilares y depósitos extracelulares de placas b amiloide en el cerebro (4). Además, los trastornos vasculares y los cambios en el flujo sanguíneo también son una característica de la enfermedad de Alzheimer. En un estudio realizado en ratas se ha demostrado que la disfunción endotelial es un evento temprano en la enfermedad de Alzheimer debido al desarrollo de la placa abierta (3). Además, se dice que los síntomas de la enfermedad de Alzheimer son inflamación, disminución de la función cognitiva y trastornos vasculares. En base a diferentes estudios, la hipertensión se considera factores de riesgo importantes para la enfermedad de Alzheimer(5,6). La hipertensión en sí misma es una condición multifactorial compleja con factores genéticos y ambientales implicados en su patogénesis, es posible tener efectos adversos sobre el cerebro y el conocimiento, por lo que varios estudios han demostrado una asociación entre la hipertensión y la demencia(7). Dado que varios estudios clínicos realizados han demostrado que el cambio en el metabolismo del óxido nítrico (5)se cuenta como un factor importante en la patogénesis de la hipertensión(8).

Es estimado que 5,3 millones de estadounidenses tienen la enfermedad de Alzheimer. Aunque es más común en la población de personas mayores, la enfermedad de Alzheimer afecta a 200,000 personas menores de 65 años. La incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa es similar a la de EE. UU., Que se estima causa más del 70% de todas las demencias. Los síntomas de la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular a menudo se superponen y se conocen como demencia mixta. La proporción de demencias atribuibles a la enfermedad de Alzheimer aumenta en todo el mundo con la edad. En personas de 90 años en adelante, la enfermedad de Alzheimer es responsable de más del 80% de todas las demencias, en comparación con el 47% en personas entre 71 y 79 años de edad(1).

La enfermedad de Alzheimer es la sexta causa de todas las muertes en los EE. UU. Y la quinta causa de muerte entre los estadounidenses mayores de 65 años. De hecho, entre 2000 y 2006, las muertes por enfermedades del corazón disminuyeron en casi un 12%, y las muertes por accidentes cerebrovasculares disminuyeron en

un 18%, mientras que las muertes atribuidas a la enfermedad de Alzheimer aumentaron en un 47%. Se han reportado alteraciones genéticas para contribuir a la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, que puede ofrecer nuevos objetivos terapéuticos. Sin embargo, como no existen tratamientos efectivos actuales para la enfermedad de Alzheimer, su prevención es de gran importancia(1).

Similar al aumento en la incidencia de la enfermedad de Alzheimer, la hipertensión continúa aumentando en todo el mundo. La prevalencia de hipertensión no controlada en los Estados Unidos ha aumentado de 37 a 42 millones durante las últimas 2 décadas, y los ancianos se han visto más afectados. La relación entre la hipertensión y la demencia es controvertida. Mientras que los niveles pre hipertensivos de presión arterial sistólica (PAS) e hipertensión se han asociado con una disminución en el rendimiento cognitivo. Los estudios han informado que la presión arterial en la vejez está inversamente relacionada con el riesgo de demencia(1).

## **LA HIPERTENSIÓN COMO FACTOR DE RIESGO PARA DETERIORO COGNITIVO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

La asociación entre la hipertensión y el deterioro cognitivo por enfermedad de Alzheimer es compleja y discutible(9). Se ha informado que la hipertensión no controlada no solo aumenta el riesgo de lesión cerebral vascular, también aumenta significativamente la incidencia de la enfermedad de Alzheimer incipiente(10). Una dificultad importante en la interpretación de los estudios surge del hecho de que el diagnóstico definitivo de la enfermedad de Alzheimer no puede confirmarse hasta después de la muerte. Los criterios actuales basados en los resultados conjuntos de exámenes clínicos, electroencefalogramas, tomografías computarizadas y resonancias magnéticas (MRI) permiten diagnosticar la probable enfermedad de Alzheimer con un 90% de precisión(1,11).

La edad al momento del diagnóstico de presión arterial elevada podría ser un factor determinante de la relación entre la hipertensión y el deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer 10-20 años después. Dos estudios longitudinales han examinado la relación independiente entre la hipertensión en la mediana edad

(edad: 40-64 años) y la aparición de la enfermedad de Alzheimer más adelante en la vida(1). El estudio Envejecimiento Honolulu-Asia realizó un promedio de 28 años de seguimiento en hombres japoneses-estadounidenses después de su examen de referencia en las edades de 45-68 años. Se informó un riesgo aumentado para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer de edad avanzada en hombres hipertensos no tratados con hipertensión PAS en etapa 2 ( $> 160$  mm Hg) y / o hipertensión arterial diastólica (PAD) en estadio 1 y 2 según el Comité Nacional Conjunto VII. En contraste, ninguna asociación fue encontrada entre la hipertensión y la enfermedad de Alzheimer en sujetos tratados eficazmente con fármacos antihipertensivos(1). Este hallazgo apoya significativamente el beneficio del control adecuado de la hipertensión en la mediana edad para reducir el riesgo de enfermedad de Alzheimer tardía. Después de 32 años de seguimiento desde la mediana edad hasta la última etapa de la vida, los hombres que desarrollaron demencia tenían un aumento adicional de la PAS de  $0,26$  mm Hg (IC del 95%:  $0,01-0,51$  mm Hg) ajustado por edad en comparación con los supervivientes sin demencia. . En un subestudio del estudio Honolulu-Asia realizado en pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer, Korf et al. Informaron que los sujetos hipertensos (PAS $> 140$  y / o PAD $> 90$  mm Hg) que nunca recibieron tratamiento antihipertensivo tenían un mayor riesgo de atrofia del hipocampo en la RM a edades avanzadas que aquellos sujetos con tratamiento antihipertensivo con niveles normales de presión arterial (odds ratio, OR:  $1,7$ ; IC del 95%:  $1,12-2,65$ ). El estudio de los factores de riesgo cardiovascular, el envejecimiento y la demencia informó que la PAS de mediana edad ( $> 160$  mm Hg) aumentó significativamente el riesgo de la enfermedad de Alzheimer(1).

## **EL PAPEL DE LA HIPOTENSIÓN EN DETERIORO COGNITIVO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Se ha demostrado que en la variabilidad de la presión arterial, está comienza a disminuir aproximadamente 3 años antes del diagnóstico de deterioro cognitivo. La presión sanguínea continúa disminuyendo en la enfermedad de Alzheimer y con una gravedad creciente. En los ancianos, la disminución de la PAD ( $<65$  mm Hg)

aparentemente se asocia con un aumento del riesgo y un mal pronóstico de la enfermedad de Alzheimer(1). El proyecto Kungsholmen informó un aumento en el riesgo de enfermedad de Alzheimer en sujetos con hipotensión con presión de pulso PP alto o bajo. Aunque la PAS baja (<140 mm Hg) no se relacionó con los signos incipientes de deterioro cognitivo, la PAD extremadamente baja (<65 frente a 66-90 mm Hg) aumentó el riesgo de la enfermedad de Alzheimer (OR: 1,7; IC del 95%: 1,1-2,4). En el proyecto transversal Chicago Health and Aging Project, la presión arterial baja (<130/70 mm Hg) se relacionó con una mayor prevalencia de la enfermedad de Alzheimer. Los resultados concordantes se informaron en el estudio OPTIMA, en el que la tasa de disminución en los puntajes de las pruebas neuropsicométricas en pacientes con deterioro cognitivo por enfermedad de Alzheimer mostró una dependencia invertida en forma de U de la PAD(1). En el Bronx Aging Sud que siguió a una cohorte no develada (> 75 años) durante un máximo de 21 años, las personas con una PAD <70 mm Hg tenían el doble de probabilidades de desarrollar enfermedad de Alzheimer en comparación con las que tenían una PAD de > 90 mm Hg (cociente de riesgo frente al grupo de PAD normal: 1,91; IC del 95%: 1,05 a 3,48). Se ha informado que los pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen una mayor incidencia de hipotensión ortostática que los controles emparejados por edad no demente. La hipotensión puede ser perjudicial porque la presión arterial baja induce o acelera el deterioro cognitivo al disminuir el flujo sanguíneo cerebral. También se ha postulado que la hipotensión ortostática predice el deterioro cognitivo en la población anciana(1).

## **VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL DE VISITA A VISITA Y DETERIORO COGNITIVO EN ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

Si bien la hipertensión es un importante predictor de eventos cardiovasculares, la fluctuación de la presión arterial (PA) es causada por interacciones complejas de estímulos ambientales externos y el estado físico interno(12).



Una de las principales causas de muerte y discapacidad es la enfermedad vascular del cerebro. En un estudio de imágenes por resonancia magnética (IRM), las lesiones de la materia blanca que se observan con frecuencia en los ancianos se asociaron con la demencia vascular (Dva)(12). Si bien se sabe que la hipertensión está asociada con deterioro cognitivo de causa vascular, varios estudios también han demostrado la relación de la hipertensión con la enfermedad de Alzheimer (EA)(12).

Si bien varios estudios han demostrado que la variabilidad de la visita a la visita de PA tenía una relación con el deterioro cognitivo, se han observado asociaciones independientes de la variabilidad de la presión arterial visita a visita (VVV) con la demencia. Se sugirió que la enfermedad cerebral de vasos pequeños tiene un papel fundamental en la fisiopatología de la demencia(12). Sin embargo, el impacto de VVV en EA (enfermedad de Alzheimer) ha recibido menos atención. La hipótesis que se plantea es que una mayor VVV es un factor de riesgo de rigidez arterial y EA, y que la rigidez arterial media la relación entre una mayor VVV y EA(12).

### **VISITA A VISITA VARIABILIDAD DE LA PRESION ARTERIAL Y DETERIORO COGNITIVO**

En el estudio Hiroshima-Shobara-Soryo COhort (3SCO), se planteó la relación entre la VVV y la función cognitiva en 201 pacientes ancianos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular. El coeficiente de variación de la PA sistólica (CV SPA) y los valores de presión arterial sistólica SPA (máximo-mínimo) se asociaron significativamente con puntajes más bajos en el Examen Mini-Mental Test, independientemente de la PA promedio(12). En el estudio PROspective de pravastatina en personas de edad avanzada (PROSPER) de 5.461 participantes ancianos con riesgo de enfermedad cardiovascular, que no tenían deterioro cognitivo al inicio del estudio, un VVV más alto en las lecturas de PAS se asoció con un peor rendimiento cognitivo durante un promedio de 3.2 años(12). En el estudio de tres ciudades de 6.506 personas de la tercera edad seguidas durante 8 años, 474 participantes desarrollaron demencia. El riesgo de demencia para los que están en el decil más alto de CV SPA fue mayor que para el decil más bajo(12).

En el estudio CARDIA de 2,326 adultos jóvenes sanos durante ocho visitas durante 25 años, el VVV más alto se asoció significativamente con puntuaciones más bajas en la función cognitiva(12). En el (ONTARGET) y (TRANSCEND), que reclutaron a 24,593 pacientes sin disfunción cognitiva preexistente, el PAS CV fue un predictor significativo de trastorno cognitivo (12). En la Encuesta de Salud y Nutrición de China (CHNS) de 976 adultos mayores que viven en la comunidad, la mayor VVV en la PAS se asoció significativamente con un declive más rápido de la función cognitiva(12).

En las poblaciones ancianas, se ha demostrado que la VVV en la PA se asocia significativamente con el deterioro cognitivo. Además, VVV en PA podría servir como un predictor de deterioro cognitivo en la mediana edad(12).

En una cohorte de 70 pacientes con EA leve o moderada y 140 controles con función cognitiva normal seguidos durante 6 meses, se observaron VVV más altos tanto en la PAS como en la PAD en pacientes con EA que en los controles. Todos los índices de VVV se asociaron significativamente con deterioro cognitivo por EA en los modelos de regresión. (12).

### **¿QUÉ MECANISMOS PODRÍAN EXPLICAR LA RELACIÓN ENTRE LOS CAMBIOS CRÓNICOS DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ESPORÁDICA?**

Existe una gran cantidad de evidencia que muestra que la hipertensión no tratada aumenta la rigidez arterial, lo que lleva a aterosclerosis cerebral grave, lo que perjudica la autorregulación cerebrovascular. La hipertensión crónica induce cambios adaptativos que incluyen una remodelación de las arterias cerebrales que conduce a una reducción en su lumen. La enfermedad vascular microvascular también es significativa en la hipertensión no tratada y contribuye a la hipoperfusión cerebral. En humanos, hipoperfusión cerebral inducida por hipertensión crónica se detectó mediante tomografía por emisión de positrones, y se ha asociado con el deterioro cognitivo(1).

Estos cambios vasculares inducen hipoxia que daña la sustancia blanca o leucoaraiosis. Sin embargo, la relación entre el deterioro cognitivo como consecuencia de la hipoperfusión cerebral causada por la hipertensión crónica y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer sigue siendo controvertida. Los estudios de autopsias han encontrado que los principales cambios microvasculares están asociadas con la patología de la enfermedad de Alzheimer, lo que respalda el efecto aditivo de la hipertensión en las lesiones microscópicas de la enfermedad de Alzheimer. Además, hay evidencia de que la expresión de la proteína precursora amiloidea está elevada en el cerebro pos isquémico. Además, apoyando el vínculo entre los cambios de la presión arterial y la enfermedad de Alzheimer, se ha demostrado que los factores inducidos por la hipoxia aumentan la generación de  $\beta$  amiloide, promoviendo el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer(1). La importancia crítica de estos mecanismos se ve reforzada por los datos que muestran que el B amiloide tiene un efecto directo sobre las arterias cerebrales, lo que resulta en vasoconstricción y disminución de la vasodilatación, que se encuentra en modelos animales de la enfermedad de Alzheimer y en modelos experimentales in vitro(1).

Otro mecanismo por el cual la hipertensión puede influir en el desarrollo y el resultado de la enfermedad de Alzheimer es el aumento del estrés oxidativo mediante la activación de la NADPH oxidasa, que aumenta las especies oxidativas reactivas. Esto podría activar una respuesta inflamatoria en el cerebro, desencadenando la producción de amiloide(1).

Los descendientes de padres de mediana edad que padecían deterioro cognitivo por enfermedad de Alzheimer tenían niveles más altos de presión sanguínea y niveles sanguíneos de citosinas inflamatorias que los descendientes sin una historia de enfermedad parental. Los mecanismos que sustentan el desarrollo de la hipertensión en la enfermedad de Alzheimer no se conocen por completo. Staessen et al. Postuló que la neurodegeneración relacionada con la enfermedad de Alzheimer y la neurotransmisión colinérgica alterada en el cerebro probablemente provoquen una desregulación de la presión arterial. Además, la disminución de la presión arterial que comienza en la etapa prodrómica de la demencia podría ser, al

menos en parte, consecuencia de la pérdida de peso que los pacientes presentan en este período. Con respecto a los efectos de la hipotensión en la demencia, Kennelly et al. Postulado que una disminución constante en la sangre la presión durante la vida posterior contribuye a la disminución de la perfusión cerebral. El estado isquémico consecuente podría conducir a una mayor acumulación de amiloidea cerebral y un rápido desarrollo de la enfermedad de Alzheimer(1).

### **FISIOPATOLOGÍA QUE VINCULA LA VARIABILIDAD DE LA VISITA A VISITA DE LA PRESION ARTERIAL Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: B AMILOIDE Y RIGIDEZ ARTERIAL**

La cascada patogénica de la neurotoxicidad en EA comienza con la acumulación extra e intraneuronal del péptido  $\beta$  amiloidea. La toxicidad se propaga desde la corteza entorrinal y luego involucra neuronas de otras áreas. Los ovillos neurofibrilares (NFT) que consisten en proteína asociada a microtúbulos hiperfosforilados Tau son conocidos por ser un segundo sello histopatológico en EA(12).

Los estudios de neuroimagen y postmortem histopatológicos han informado que se observa cierto grado de patología vascular hasta en un tercio de la EA, mientras que se observó una patología en una proporción similar de casos de DVa. La vasoconstricción en las arterias cerebrales humanas fue potenciada por el péptido  $\beta$  amiloide. Debido a que se demostró que produce radicales de oxígeno reactivos, se demostró que una reducción en la vasodilatación mediada por endotelio está relacionada con el péptido  $\beta$  amiloide en las arterias cerebrales(12).

En ratones con estenosis de la arteria carótida común bilateral, la perfusión cerebral reducida dio como resultado un péptido  $\beta$  amiloide acelerado. Además, se demostró que el alelo APOE 4 tiene un papel fundamental en la formación de placa. Los niveles de péptido  $\beta$  amiloide en sangre tuvieron una asociación positiva significativa con la muerte cardiovascular, la progresión de la rigidez arterial y la incidencia de aterosclerosis subclínica. Mientras que la hipoperfusión y la hipoxia aumentan el péptido b amiloide se demostró que la producción, la rigidez arterial y la función

microvascular reducida afectan la eliminación del péptido b amiloide y elevan los niveles de péptido b amiloide cerebral(12).

La literatura reciente ha confirmado que la lesión cerebral silenciosa es responsable de la estrecha relación entre el VVV y el deterioro cognitivo. La rigidez arterial podría servir como fisiopatología común en la relación entre VVV y EA. Hasta ahora, no ha habido estudios sobre la relación directa de VVV con el péptido depósito de  $\beta$  amiloide en el cerebro humano. Los estudios futuros están garantizados para determinar el impacto de VVV en la patogénesis de EA.

#### El estudio HUNT

El estudio HUNT investigó las asociaciones entre presión arterial PA, midieron un promedio de 17.6 (rango 0.6-26.8) años antes de la presentación de síntomas de deterioro cognitivo tipo Alzheimer y vascular. Uno de los hallazgos fue que una PA alta no parecía ser un factor de riesgo para la demencia cuando se ajustaba por edad, sexo, educación y otras covariables en la muestra total (13). Tras un examen más detenido, encontramos que las interacciones de edad eran aparentes en la muestra total que requería análisis estratificados adicionales. Curiosamente, en personas de 60 años o más, presión arterial sistólica se asoció inversamente con la demencia por todas las causas, EA / DVa mixtos y EA, pero no con DVa. Por el contrario, entre los sujetos de mediana edad (<60 años de edad), la PAS elevada y la PP se asociaron con una EA eventual en los participantes que informaron haber usado medicamentos antihipertensivos. La asociación inversa de la PAS con la demencia por todas las causas, la enfermedad de Alzheimer mixta / DVa y la EA puede parecer paradójica porque la hipertensión generalmente se reconoce como un factor de riesgo para el deterioro cognitivo y la demencia. Sin embargo, los hallazgos recientes sugieren que la asociación entre la PA y la salud cerebral es compleja y depende de factores como la edad, la hipertensión crónica y el uso de medicamentos antihipertensivos(13). De hecho, las asociaciones inversas de PA se han informado en estudios previos. Nuestros hallazgos plantean la cuestión de si la PAS alta realmente tiene un efecto protector contra el desarrollo de EA en una población objetivo de más de 60 años de edad. Existen pruebas para respaldar esto

debido a que un reciente estudio de aleatorización mendeliana de EA que usa polimorfismo de un solo nucleótido reveló que una PAS más alta se asoció con un menor riesgo de EA(13).

Además, los investigadores han informado que una mayor PA se asocia con una mayor cognición y funcionalidad. Decola et al. Resumió la evidencia existente de que la PA en la mediana edad se asocia con una función cognitiva alterada tanto en la mediana edad como en la vida avanzada. Sin embargo, la asociación de la PA en los últimos años de la vida y la vejez más avanzada con la cognición es menos clara, con evidencia de los efectos nocivos y beneficiosos de la PA alta en la cognición(13). Aunque se sabe que la PA declina en pacientes con demencia manifiesta, no está claro cuándo ocurre esta disminución a lo largo de la trayectoria de la enfermedad. El Proyecto Kungsholmen indicó que la disminución de la PAS fue evidente en sujetos mayores de 70 años con demencia 3 años antes del inicio. La Cohorte de East Boston también encontró una asociación inversa entre EA y presión arterial sistólica entre los participantes  $\geq 65$  años de edad aproximadamente 4 años antes del inicio de la demencia; sin embargo, no hubo asociación con la PA medida 13 años antes del diagnóstico(13).

## **LOS FACTORES DE RIESGO VASCULAR SE ASOCIAN CON UN DECLIVE MÁS RÁPIDO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: UN ESTUDIO LONGITUDINAL DE SPECT**

Los estudios epidemiológicos han demostrado que los factores de riesgo vascular, como la hipertensión, la diabetes mellitus y la hipercolesterolemia, están relacionados con un mayor riesgo de deterioro cognitivo tipo Enfermedad de Alzheimer (EA). Sin embargo, sigue siendo incierto si tales factores también juegan un papel en la progresión de la enfermedad en sí misma. Aunque ha habido algunos estudios que examinan los efectos de los factores de riesgo vascular sobre la tasa de deterioro cognitivo, los resultados son controvertidos; algunos mostraron un deterioro cognitivo más rápido(14,15), o más lento(16,17) en pacientes con EA con

factores de riesgo vascular, o sin efectos(16), de los factores de riesgo vascular en la progresión de la enfermedad. Comparamos los cambios en el deterioro de la función cognitiva y el flujo sanguíneo cerebral regional (rCBF) medidos por tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) entre pacientes con deterioro cognitivo por EA con o sin factores de riesgo vascular. Dado que los déficits de rCBF reflejan anormalidades cerebrales funcionales asociadas con la degeneración neuronal, la medición de rCBF repetida se considera un indicador objetivo y confiable de la progresión de la enfermedad. Este es un estudio inicial que examina los efectos de los factores de riesgo vascular en la progresión de los déficits de rCBF(18).

No hubo diferencias significativas en la edad, el sexo, la duración de la enfermedad, la educación, las puntuaciones iniciales de MMSE y FAST, el tiempo de seguimiento o el uso de inhibidores de acetilcolinesterasa entre los grupos. Los puntajes de MMSE en la evaluación final disminuyeron significativamente en todos los grupos y fueron significativamente más bajos en el grupo de factores de riesgo vascular múltiples que en el grupo de factor de riesgo vascular único. No hubo diferencias significativas en las puntuaciones de MMSE en la evaluación final entre los grupos de factores de riesgo vascular y los que no. Los cambios en la puntuación media anual de MMSE [(MMSE inicial-MMSE) / año] fueron de  $-1,52 \pm 0,79$  en el grupo de factores de riesgo no vasculares,  $-1,84 \pm 1,06$  en el grupo de factores de riesgo vascular único y  $-2,82 \pm 1,07$  en los múltiples grupo de factores de riesgo vascular. (18).

En el estudio, el grupo de factores de riesgo vascular múltiple mostró un declive cognitivo y funcional más rápido que los grupos de factores de riesgo vascular únicos. (19). Aunque no se pudo determinar qué factor de riesgo contribuye más a la progresión de la enfermedad, los resultados sugieren que la prevención y el tratamiento de los factores de riesgo vascular en pacientes con deterioro cognitivo por EA son importante. Aunque existe evidencia de que los factores de riesgo vascular contribuyen al inicio de la enfermedad de Alzheimer, es controvertido si dichos factores afectan la progresión de la enfermedad(20).

Los resultados contradictorios pueden derivarse principalmente de las diferencias en la evaluación de la gravedad de la enfermedad, los factores de riesgo vascular y el tiempo de seguimiento, así como las características del paciente. La severidad de los deterioros cognitivos y funcionales se midió utilizando MMSE y FAST(18). Una sola medición puede ser un índice imperfecto de la tasa de cambio en los síntomas a través de un periodo extendido. Dado que los estudios SPECT proporcionan información útil sobre el cerebro funcional, anomalías asociadas con patología en EA, las mediciones longitudinales de rCBF se consideran un indicador objetivo y confiable de la progresión de la enfermedad. Además de la medición de rCBF, uno de los puntos fuertes de este estudio fue su período de seguimiento relativamente largo (un promedio de 40 meses)(18).

Las diferencias en el estadio de la enfermedad y el tiempo de seguimiento pueden ser parcialmente responsables de resultados inconsistentes entre los estudios previos. De hecho, los estudios que evaluaron el deterioro cognitivo en 3 años encontraron una correlación significativa entre los factores de riesgo vascular y la tasa de progresión, mientras que otros estudios en 3 años no mostraron ninguna relación(21).

## **¿PUEDE EL TRATAMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES ENLENTECER LA DISMINUCIÓN COGNITIVA EN LOS PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO POR ENFERMEDAD DE ALZHEIMER?**

Controlar las condiciones vasculares podría ser una forma de retrasar la progresión del deterioro cognitivo por EA. Muchos investigadores han probado este concepto en la última década, ya que algunas investigaciones sugiere que los factores de riesgo vascular FRV (como diabetes mellitus DM, hipercolesterolemia, hipertensión arterial y aterosclerosis) están involucrados en la aparición de la EA(22). Sin embargo, no se ha determinado claramente si estos factores vasculares también afectan la progresión de la enfermedad en sí misma y, por lo tanto, si el control de



las condiciones vasculares puede retrasar esta progresión. Otro punto importante a considerar es el concepto emergente de superposición entre EA y demencia vascular(23). Muchos pacientes con accidente cerebrovascular tienen un deterioro cognitivo preexistente o demencia no diagnosticada; de hecho, un tercio de los casos de demencia posterior al accidente cerebrovascular se deben a deterioro cognitivo por EA. En los ancianos, una gran proporción de la demencia se debe a formas mixtas que combinan EA y enfermedad cerebrovascular(22). Se considera cada vez más que el daño cerebrovascular podría interactuar con las lesiones concomitantes de EA(24) y así aumentar la gravedad de la demencia y el deterioro cognitivo. El tratamiento de los FRV podría tener un impacto en la progresión de la enfermedad al ralentizar el desarrollo del componente vascular. (22).

## **HIPERCOLESTEROLEMIA**

En el cerebro (el órgano más rico en colesterol), el colesterol se produce casi en su totalidad in situ(25). Hay evidencia que sugiere que el colesterol en el centro el sistema nervioso tiene un papel en la producción de beta amiloide y, por lo tanto, en el proceso de deterioro cognitivo por EA. De hecho, el alelo 4 del gen APOE (que codifica un transportador de colesterol) es un importante factor de riesgo genético para EA(22). Además, el alelo APOE 4 se asocia con niveles de colesterol más altos. En animales transgénicos, una dieta alta en colesterol aumenta la carga de b amiloide en el cerebro(26) mientras que los medicamentos para reducir el colesterol disminuyen la producción de b amiloide y reducir la tauopatía(27).

Curiosamente, un estudio neuropatológico encontró que los usuarios de estatinas tienen menos ovillos neurofibrilares (NFT) que los usuarios que no usan estatinas en una población cognitivamente normal, incluso si la incidencia de la demencia no difirió significativamente entre los dos grupos(22). Una concentración alta de colesterol (particularmente en la mediana edad) se asocia con un mayor riesgo de desarrollar EA; algunos (pero no todos) los datos de observación sugieren que los fármacos hipolipemiantes (particularmente las estatinas) pueden reducir el riesgo de demencia y de EA(22). Sin embargo, un metaanálisis de estos estudios observacionales concluyó que las estatinas no protegen contra la demencia(22).

## **DIABETES MELLITUS**

El metabolismo de la glucosa cerebral está alterado en los pacientes. Los modelos de EA para diabéticos en ratones han demostrado una mayor tauopatía y depósitos de amiloide (28). Los agentes antidiabéticos amortiguan los procesos degenerativos y ralentizan el deterioro cognitivo en modelos animales de EA. Los estudios epidemiológicos han encontrado que la DM se asocia con un mayor riesgo de EA y deterioro del funcionamiento cognitivo(29). Además, la DM se asocia con una mayor atrofia cerebral(29). Anormalmente se han descrito niveles elevados de insulina en plasma en pacientes con EA. Sin embargo, no está claro si controlar la DM puede prevenir la disfunción cognitiva. El ensayo aleatorio abierto ACCORD-MIND comparó los impactos respectivos del control intensivo de la glucosa y el control estándar en sujetos con DM tipo 2. Los resultados no evidenciaron un efecto beneficioso del control intensivo de la glucosa sobre la cognición. (22).

En general, los estudios de la relación entre la DM y la progresión de la EA han arrojado resultados contradictorios; algunos no han servido a una asociación, otros han sugerido que la diabetes acelera el deterioro cognitivo y otros encontraron (algo sorprendente) que la diabetes disminuyó la disminución cognitiva [23, 48, 49]. Varias explicaciones de los últimos resultados se han avanzado: (i) diferentes lesiones neuropatológicas en pacientes diabéticos frente a no diabéticos, (ii) el uso de medicamentos cardiovasculares (como aspirina, antihipertensivos o estatinas) a menudo prescritos en pacientes con DM y (iii) un efecto protector directo de los medicamentos antidiabéticos. Existen pocos estudios observacionales de la relación entre los tratamientos antidiabéticos y la progresión de la EA(22).

## **HIPERTENSIÓN**

Dos estudios longitudinales que examinaron la relación entre la presión arterial y la función cognitiva durante un período de tiempo más prolongado, informaron, de manera consistente con los hallazgos de Skoog, que el aumento de la presión arterial sistólica predijo una reducción de la función cognitiva 20 años después(30). Pero cuando en estas cohortes se evaluó la presión arterial medida en el momento de las pruebas cognitivas a gran edad en un análisis transversal, la presión arterial

más baja se asoció con un menor rendimiento cognitivo o demencia(2). Una posible explicación para algunos de estos hallazgos discrepantes es que la presión arterial alta de hecho aumenta el riesgo de la enfermedad de Alzheimer durante un período prolongado, pero en los años inmediatamente anteriores al inicio clínico de la demencia, la presión arterial comienza a disminuir y disminuye aún más con una mayor progresión de la enfermedad, lo que resulta en un efecto aparentemente protector de presiones sanguíneas más altas en seguimiento corto períodos superiores. A primera vista, sin embargo, esta explicación no se ajustaría a los resultados del ensayo Syst-EUR, donde el tratamiento antihipertensivo en personas mayores con hipertensión sistólica aislada se asoció con una menor incidencia de demencia en un período corto de 2 años(2). Todavía hay mucho debate sobre si los resultados de este ensayo deben interpretarse como compatibles con la noción de que la presión arterial alta aumenta el riesgo de demencia, incluida la enfermedad de Alzheimer, o más bien que los antagonistas del calcio tienen un efecto protector sobre la demencia a través de un mecanismo diferente y hasta ahora desconocido(31).

Claramente, se requieren más estudios prospectivos con un seguimiento más prolongado para resolver la cuestión de cómo los niveles de presión arterial se relacionan con el riesgo de la enfermedad de Alzheimer y cómo pueden cambiar como resultado de la enfermedad(2).

## **ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EXISTENTE**

La enfermedad clínica (cardio) vascular apenas se ha estudiado en relación con la enfermedad de Alzheimer. Debido a los criterios de diagnóstico para la enfermedad de Alzheimer, los pacientes con enfermedad vascular clínica tienen menos probabilidades de ser diagnosticados como pacientes con Alzheimer(2). Sin embargo, Aronson et al. informó que la enfermedad de la arteria coronaria es común entre las mujeres que desarrollan la enfermedad de Alzheimer(32). En un estudio entre 4.971 sujetos, aquellos con enfermedad vascular manifiesta o clínicamente silente tuvieron un peor desempeño en las pruebas cognitivas que sus contemporáneos sin patología vascular. En un análisis transversal del estudio de

Rotterdam, los indicadores de la arteriosclerosis de las arterias carótidas (espesor de la pared y placas medidas por ultrasonografía) y la presencia de aterosclerosis de los grandes vasos de las piernas (evaluada por la relación del tobillo-a- presión arterial sistólica braquial) se asociaron con la enfermedad de Alzheimer. La prevalencia de la enfermedad de Alzheimer aumentó con el grado de la aterosclerosis. La odds ratio para la enfermedad de Alzheimer en aquellos con aterosclerosis severa fue 3: 0 (IC del 95%: 1,5-6,0) en comparación con aquellos sin aterosclerosis. Se observó una fuerte interacción entre APOE4 y aterosclerosis. Los sujetos con al menos un alelo APOE4 y aterosclerosis severa tenían un riesgo casi 20 veces mayor de enfermedad de Alzheimer(33). El Estudio de Salud Cardiovascular siguió a 5888 sujetos durante 5 a 7 años y descubrió que la enfermedad cardiovascular subclínica, incluida la enfermedad vascular periférica y la aterosclerosis de las arterias carótidas interna y común, se asociaron con la tasa de deterioro cognitivo. Aquellos con cualquier alelo APOE4 en combinación con aterosclerosis, enfermedad vascular periférica o diabetes mellitus tenían un riesgo sustancialmente mayor de deterioro cognitivo que aquellos sin el alelo APOE4 (34).

### **FIBRILACIÓN AURICULAR (FA)**

Las disritmias cardíacas se sospecharon hace mucho tiempo que agravaron la demencia precipitada, sin embargo, los estudios sobre el rendimiento cognitivo o el riesgo de demencia en pacientes con fibrilación atrial es rara. Dos estudios informaron un peor rendimiento cognitivo en sujetos con FA sin deterioro cognitivo en comparación con sujetos sin fibrilación auricular(35,36). En el estudio de Rotterdam, la fibrilación auricular evaluada en los ECG estándar de 12 derivaciones fue significativamente más frecuente entre los sujetos con demencia (odds ratio ajustado por edad y sexo, 2: 3, IC del 95%: 1,4-3,7). La relación fue ligeramente más fuerte para los sujetos con enfermedad de Alzheimer diagnosticada clínicamente que para los sujetos con demencia vascular, y no podría explicarse por un historial de accidente cerebrovascular. Las asociaciones fueron más fuertes en las mujeres que en los hombres (odds-ratio ajustado por edad para demencia, 3.1 95% CI 1.7-5.5 y 1.3 95% CI 0.5-3.1, respectivamente)(37).

## **INSUFICIENCIA CARDIACA (IC)**

La IC es uno de los trastornos más frecuentes e incapacitantes en la población anciana(38). El deterioro cognitivo en asociación con esta condición es altamente prevalente, y se ha informado en aproximadamente el 25% de los pacientes dados de alta del hospital después del tratamiento con IC; Se descubrió que la IC es un predictor independiente de niveles más altos de discapacidad funcional(39). Estudios previos sugirieron que el deterioro cognitivo es generalizado en pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca severa, mientras que los sujetos con insuficiencia cardíaca leve a moderada puede mostrar déficits más circunscritos en la memoria y en los dominios de procesamiento de la información(40).

Diferentes factores han sido citados como contribuyentes al deterioro cognitivo asociado con la IC; estos incluyen posibles déficits en el flujo sanguíneo cerebral (FC) que disminuyen el suministro de oxígeno y glucosa, alteraciones tóxicas o metabólicas secundarias a los trastornos clínicos comúnmente asociados con la IC (como diabetes, hipertensión y aterosclerosis) y microembolismo cerebral. Recientemente, se investigó la influencia de la IC sobre los patrones de CBF regional (rCBF) en sujetos con IC de edad avanzada sin demencia versus controles sanos. Se encontró que las reducciones significativas de rCBF en pacientes con insuficiencia cardíaca se circunscribieron a las regiones cerebrales comúnmente afectadas en las primeras etapas de la EA, a saber, el precúneo y la circunvolución cingulada posterior(41).

Las anomalías estructurales informadas en asociación con la IC incluyen infartos lacunares, apoplejía y atrofia cerebral global y regional que afecta a la corteza temporal(42). Es interesante observar que, aunque los déficits cognitivos asociados con la IC son prominentes, y pueden incluir varios dominios(43), tales déficits son susceptibles de un tratamiento preciso y la estabilización de la afección cardíaca(43), reforzando la relación causal entre el gasto cardíaco, la FC y la cognición(41). Por lo tanto, la prevención de las condiciones clínicas que podrían asociarse con una reducción del gasto cardíaco y, en consecuencia, conducir a la hipoperfusión del cerebro, podría ser una medida clave en la prevención de los déficits cognitivos en los ancianos(41).

## **COMPARACIÓN DE INTERVENCIONES MÚLTIPLES PARA ADULTOS MAYORES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER O DETERIORO COGNITIVO LEVE: UN METANÁLISIS DE RED COMPATIBLE CON PRISMA**

Hasta donde sabemos, ningún estudio previo ha resuelto el problema de que la intervención cognitiva es la intervención relativamente mejor para EA o DCL (deterioro cognitivo leve)(44). (45–47). (48–50).

Algunos estudios previos demostraron que los ejercicio múltiple podían mejorar los síntomas neurologicos en adultos mayores con EA o DCL. (51), (52). Algunos ensayos que usan una variedad de tecnologías avanzadas relacionadas con la informática logran mejoría (53). Vale la pena mencionar que hay 2 metaanálisis de los cuales los sujetos fueron adultos mayores sanos y que concluyeron que los ensayos eran moderadamente eficaz en la mejora a largo plazo de la cognición. Además, la mayoría de los estudios sugieren que la intervención cognitiva es un proceso no temporal a largo plazo(54).

Cabe señalar la eficacia de una serie de intervenciones no farmacológicas para mejorar la capacidad cognitiva de EA y Todos los pacientes con DCL han sido probados mediante investigación, como la terapia de reemplazo de estrógenos, psicoterapia(55,56). (57) (58,59).

## **VALIDACIÓN DE UNA VERSIÓN ABREVIADA DE LA ESCALA PARA DEPRESIÓN DEL CENTRO DE ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS (CES-D) EN ADULTOS COLOMBIANOS**

El trastorno depresivo mayor (TDM) es el cuarto trastorno de salud con mayor carga global de enfermedad y discapacidad. Esto implica el 4,5% del total de años de vida perdidos ajustados con discapacidad (AVAD) y 12,1% del total de años de vida con discapacidad (AVD). En el continente americano, el TDM presenta un AVAD de 8,0%, que lo convierte en el problema con mayor carga de enfermedad(60). El TDM es el trastorno mental más frecuente en Colombia y en la mayoría de las ocasiones los pacientes no reciben atención(60). El criterio de referencia (Gold standard, en inglés) para el diagnóstico del TDM es la entrevista psiquiátrica, y para ello se requiere un profesional altamente entrenado; sin embargo, existen varios

instrumentos útiles para el tamizaje de este trastorno. Entre ellos se encuentra la versión original de la Escala para Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CESD), que se ha usado ampliamente para el cribado de sintomatología depresiva en población general y en investigación(60). Es una escala auto diligenciada que se diseñó a partir de diferentes fuentes (Escala de Depresión de Zung, Inventario de Depresión de Beck, Escala de Rankin, entre otras). Se basa en los componentes cognoscitivos y conductuales de la sintomatología depresiva. Consta de 20 ítems que reflejan el estado de ánimo del sujeto durante la semana previa, no está sujeta a derechos de autor y muestra propiedades psicométricas aceptables.

Se muestra que una versión abreviada en español de la CES-D tiene una adecuada validez de criterio y una buena consistencia interna para la detección del TDM en una muestra representativa de adultos de Bucaramanga, Colombia. Se escogió la versión de siete ítems a pesar de que la curva ROC de versiones más cortas no era estadísticamente diferente, puesto que mostró un adecuado comportamiento sin las posibles desventajas anotadas en las versiones excesivamente cortas(60).

La versión abreviada conserva los índices de validez de criterio de la versión original en adultos colombianos; incluso mejora la sensibilidad a valores superiores al 90%, ideal para escalas de cribado. Además, el cuestionario es útil en la medida en que el análisis de la curva ROC es bueno y muestra un área bajo la curva similar a la original. Como es conocido, áreas bajo esta curva por arriba de 0,75 indican que la capacidad diagnóstica de una prueba es apropiada(61). Además, la concordancia más allá de azar de la escala CES-D abreviada con el diagnóstico por entrevista psiquiátrica es buena, al mostrar un valor de 0,50(62).

La sensibilidad de la CES-D en otros estudios poblacionales fue similar (70% al 90%) a la hallada en la versión abreviada, al igual que la especificidad (73% al 94%). La estructura factorial de la escala CES-D descrita inicialmente está compuesta por cuatro factores: afecto depresivo, afecto positivo, somático y relaciones interpersonales. Sin embargo, esta estructura factorial no se mantiene, como era de esperar, dado que el número de factores es directamente proporcional a número de ítems.

La escasa disponibilidad de tiempo hace necesario investigar sobre métodos de cribado breves, como la versión presentada. Hay que recordar que tanto estas como otras escalas no deben ser consideradas nunca como pruebas diagnósticas, sino como métodos de cribado rápido y una ayuda para la clasificación de pacientes susceptibles de ser evaluados por un profesional de salud mental(60). La fortaleza de este estudio es la representatividad de la población general, porque se realizó una aleatorización minuciosa de predios y habitantes de la ciudad; sin embargo, no se halló reproducibilidad prueba-reprueba, lo cual constituye una limitación. En conclusión, la escala abreviada del CES-D es tan útil como la original, con mejor sensibilidad. Es necesario estudiar la reproducibilidad de esta escala abreviada y explorar la validez en otras poblaciones colombianas(60).

### **CONFIABILIDAD, VALIDEZ DE CRITERIO Y DISCRIMINANTE DEL MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) TEST, EN UN GRUPO DE ADULTOS DE BOGOTÁ**

El Montreal Cognitive Assessment (MoCA) es un test de tamizaje breve, diseñado para ayudar en la detección del deterioro cognitivo leve (DCL) y el deterioro cognitivo tipo Alzheimer (63). Sus características psicométricas describen un alto nivel de confiabilidad y validez con una sensibilidad de 87% y una especificidad en un rango de 90% para DCL con un punto de corte <26 y una sensibilidad del 87% para el deterioro cognitivo tipo Alzheimer con una especificidad del 100%, teniendo un punto de corte <18. Por lo anterior, el MoCA es altamente confiable en comparación con otros test de tamización como el mini-mental state examinator (MMSE), que presenta a su vez una sensibilidad de 79.8 % y especificidad de 81.3%(63).

El MoCA test se ha convertido en uno de los instrumentos más utilizados en clínica y en investigación para detectar cambios cognitivos tempranos. Actualmente, el test cuenta con 44 traducciones, tres de ellas en español. Así mismo, existen 27 validaciones en varios países del mundo. Las diferentes validaciones muestran



características psicométricas similares a las descritas por su autor Nasreddine(63). Reportándose en estos estudios, una alta consistencia interna y validez predictiva, con variaciones entre 76 y 96% de sensibilidad y de 31-85% de especificidad. Sin embargo, la mayoría de estos estudios, concluyen que el punto de corte propuesto por Nasreddine  $< 26$ , es elevado para poblaciones con baja escolaridad y con diferentes características culturales, resultando en un número importante de falsos positivos para deterioro cognitivo y proponen diferentes puntos de corte(63).

Los resultados de test de MoCA en Colombia tiene moderada confiabilidad test ( $Lin=0.62$ ), buena consistencia interna (Alpha de Cronbach= $0.85$ ) y es capaz de discriminar entre grupos con diferentes niveles de deterioro cognitivo mostrando una adecuada sensibilidad y especificidad, lo cual permite postularlo como útil y apropiado para el tamizaje de los cambios cognitivos en población bogotana. Los valores de sensibilidad obtenidos fueron superiores a los reportados para el MMSE, como se describió previamente(63). Diferentes estudios de validación del instrumento, han sugerido puntos de corte que oscilan entre  $\geq 20$  y  $\leq 24$  ya que a pesar del aumento de un punto en sujetos con menos de 12 años de escolaridad, el propuesto por Nasreddine sigue siendo alto(63).

En el caso de Colombia, en donde la población mayor de 65 años se caracteriza por tener un promedio de cuatro años de educación, es llamativo que la validación de Gil et al en población bogotana con escolaridad alta ( $\geq 10$  años), de usuarios de una clínica de memoria privada, sugieran un punto de corte de 22/23 inferior al de Nasreddine y al de Pedraza et al(63) para escolaridades altas, lo que sugiere que además de los años de educación, la influencia de factores sociales y culturales típicas de la población mayor colombiana, pueden intervenir en el rendimiento del test. Mientras que estudios como el de Gómez et al, en población colombiana indígena o de baja escolaridad (promedio tres a seis años), propone un punto de corte para primaria incompleta de 19/20, difiriendo en tres puntos al propuesto por Gil et al, en los que se demuestra la relación de la puntuación con los años de escolaridad. En el caso del estudio de Pereira y Reyes, se hace una propuesta de punto de corte 20/21 y no hay una evaluación clínica diagnóstica de la población(63).

## **APLICABILIDAD DE LA PRUEBA MOCA-S EN POBLACIONES CON POCA EDUCACIÓN EN COLOMBIA**

Dos tercios de todos los casos de demencia viven en el mundo en desarrollo entre poblaciones con poca educación. Sin embargo, la mayoría de las pruebas neuropsicológicas utilizados para medir la función cognitiva se desarrollaron para poblaciones con varios años de educación formal. El rendimiento en estas pruebas depende en gran medida en la capacidad de leer y escribir. Dos pruebas ampliamente aceptadas para la evaluación de habilidades cognitivas, el Mini Examen del Estado Mental (MMSE) y el Cuestionario Informativo sobre Declinación Cognitiva en el Anciano (administrado a informantes, no a pacientes), han sido sujetos a las adaptaciones culturales en muchos países de ingresos bajos y medianos con el fin de compensar el sesgo educativo y cultural de las versiones originales desarrolladas en EE. UU. y Australia, respectivamente(64). En América Latina, se ha demostrado que el MMSE tiene limitaciones en poblaciones con bajos niveles de educación. Se han desarrollado nuevos test o combinaciones de pruebas previas con el objetivo de producir herramientas de detección para la demencia que no estén influenciadas por la educación. Recientemente, el 10/66 Dementia Research Group publicó un protocolo de detección de la demencia y lo utilizó para evaluar la demencia en América Latina, China, India y Nigeria. Encontraron mayor prevalencia de demencia de lo esperado(64).

El diagnóstico temprano de deterioro cognitivo podría ser beneficioso tanto para los pacientes como para las familias dado el aumento opciones para prevenir un mayor deterioro y posibles avances futuros en su tratamiento(64). El deterioro cognitivo (DCL) es una entidad diagnóstica que frecuentemente precedió a la demencia. La Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) es una prueba de evaluación cognitiva de 10 minutos y 30 puntos diseñada para ayudar a los profesionales de la salud en la detección de DCL y es más sensible que el MMSE en la detección de deterioro cognitivo y progresión a demencia tipo Alzheimer. Incluye una recuperación de la memoria a corto plazo de cinco elementos, función ejecutiva visuoespacial, atención, concentración, trabajo memoria, lenguaje y orientación a tiempo y lugar.

La prueba MoCA tiene una sensibilidad sustancial (90%) y especificidad (87%) para diferenciar sujetos con deterioro cognitivo y de sujetos normales.

#### **4. 3. MARCO LEGAL (ASPECTOS ÉTICOS)**

Tipo de investigación con riesgo mínimo por ser de carácter prospectivo según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993. Por su diseño de estudio observacional, este carece de limitaciones éticas respecto a las indicaciones del tratamiento. Sin embargo, para la recolección de los datos se obtendrá el consentimiento informado por parte de los familiares de los pacientes. Adicionalmente, se obtendrá la aprobación del comité de ética institucional para garantizar la aplicación de las normas científicas y técnicas nacionales para la investigación en seres humanos (Resolución N.º8430 de 1993 del Ministerio de la Protección Social de la República de Colombia) y los principios de buena práctica clínica (International Conference on Harmonisation/Good Clinical Practice).

## **5. METODOLOGÍA**

### **5. 1. TIPO DE DISEÑO**

Metodología cuantitativo, observacional, analítico de corte trasversal.

La primera fase del proyecto contempla una investigación descriptiva de corte transversal. (Caracterización sociodemográfica, prevalencia de deterioro cognoscitivo, identificación de estilos de vida e identificación de riesgo cardiovasculares)

La segunda fase del proyecto se desarrolla dentro del marco de una investigación correlacionar analítica. (Relación de factores cardiovasculares, factores Neuropsicológicos y Sociodemográficos asociados al rendimiento cognitivo de la atención y memoria en adultos mayores en riesgo de EA)

### **5. 2. POBLACIÓN**

#### **5. 2. 1. Población Marco o referencia**

Todos los pacientes mayores no institucionalizados, voluntarios, de 65 años de edad de la ciudad de Cartagena de indias que quisieran hacer parte de la investigación.

#### **5. 2. 2. Población de estudio**

Se determinó como población a estudio a las personas mayores de 65 años, que acudieron a las valoraciones por parte del equipo de investigación.

#### **5. 2. 3. Población sujeto de estudio**

Los pacientes mayores de 65 años, que asistieron a las valoración por parte del servicio de trabajo social, neuropsicología, neurología, fisioterapia desde el 01 de enero de 2015 hasta el 31 de diciembre de 2016 y que cumplan los siguientes criterios de selección:

##### **Inclusión**

Edad mayor a 65 años.

Residentes de la ciudad de Cartagena

Pacientes que fueron valorados con pruebas neuropsicológicas para evaluar la capacidad cognitiva.

Asistan a todas las valoraciones y acepten hacer parte del estudio.

### **Exclusión**

Pacientes con diagnóstico previo establecido de deterioro cognitivo mayor.  
Pacientes con diagnóstico de delirio, de alguna enfermedad psiquiátrica agudizada en el momento en que fue valorado, retraso mental o encefalopatía de cualquier causa.

Pacientes que se obtengan información incompleta.

No quieran firmar consentimiento informado.

Tengan ceguera, déficit visual, limitación funcional para la realización de las pruebas por enfermedades orgánicas.

### **5.3. MUESTRA Y MUESTREO**

La población de estudio son los adultos mayores de la ciudad de Cartagena.

El tamaño muestral se calculó con la fórmula para población conocida tomando como base los datos del DANE para la proyección de adultos mayores al año 2014 (90377) y considerando una prevalencia de enfermedad de Alzheimer para Colombia de 1,3 y un nivel de confianza del 95%.

Para el presente estudio se estableció un tamaño muestral de 250 adultos mayores.

Se invitaron a participar todos los adultos mayores de 65 años, no institucionalizados, a una jornada de salud la cual se realiza de manera trimestral. Se completaron 6 jornadas en total.

### **5.4. VARIABLES ANALIZADAS**

Se decidió en este estudio tomar las siguientes variables: edad, sexo, etnia, procedencia, estado civil, nivel educativo, régimen de atención, estrato, talla, peso, IMC, estado nutricional, cintura, índice de cintura/talla, presión arterial, presión de pulso, antecedentes personales, número de comorbilidades, escala de depresión, escala de deterioro cognitivo por MOCA test.

## 5. 5. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

**Cuadro 1. Operacionalización de variables**

Variable	Definición	Tipo	Categorías
<b>Género</b>	Identidad sexual	Cualitativa nominal	1-Masculino 2-Femenino
<b>Edad</b>	Tiempo de vida en años de cada paciente teniendo en cuenta la fecha de nacimiento	Cuantitativa continua	Años cumplidos
<b>Estado civil</b>	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal	Cualitativa nominal categórica	1-Soltero 2-Casado 3-Viudo 4-Union libre
<b>Escolaridad</b>	Grado escolar más alto alcanzado	Cualitativa ordinal	1-Ninguno 2-Primaria completa 3-Primaria incompleta 4-Secundaria completa 5-Secundaria incompleta 6-Técnico completa 7-Técnico incompleta 8-Universitario completa 9-Universitario incompleta
<b>Régimen</b>	Nivel de atención en salud	Cualitativa nominal	1. Contributivo 2. Subsidiado 3.especial 4. No tiene
<b>Estrato</b>	Grado de estrato socioeconomico	Cualitativa Nominal	1. Bajo – bajo 2. Bajo 3. Medio – bajo 4. Medio 5. Medio – alto 6. Alto 7. No sabe
<b>Procedencia</b>	Lugar de origen o desde donde procede el paciente.	Cualitativa nominal	Depende de los hallazgos en la encuesta
<b>Antecedentes personales</b>	Comorbilidades que padece el paciente	Cualitativa	1. Hipertensión arterial 2. Dislipidemia 3. Enfermedad vascular 4. Asma o enfermedad pulmonar 5. Diabetes 6. Enfermedad de los riñones 7. Enfermedad del hígado 8. Anemia 9. Cáncer 10. Artritis reumatoide 11. Parkinson 12. Otras demencias 13. Enfermedad de Huntington 14. ELA 15.. traumatismos
<b>Estado nutricional</b>	Grado de índice nutricional de los sujetos	Cualitativa	1. Normopeso 2. Sobrepeso 3. Obesidad
<b>Escala de depresión CESD</b>	Según los resultados obtenidos en las diferentes pruebas de acuerdo a la calificación obtenida según parámetros establecidos	Cualitativa nominal	1-Conservado 2-Alterado
<b>MOCA TEST</b>	Según los resultados obtenidos en las diferentes pruebas de acuerdo a la calificación obtenida según parámetros establecidos internacionalmente para cada una de las pruebas	Cualitativa nominal	1-Conservado 2-Alterado

## **5. 6. TECNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

### **5. 6. 1. Fuentes**

Los datos se obtuvieron de una fuente primaria mediante la realización de una ficha técnica que contenía el estudio. Se contempla la realización de un estudio de campo, de adultos mayores que asistieran voluntariamente y no estuvieran institucionalizados, se realizaba valoración por los diferentes grupos de trabajo social, neurología, psicología y rehabilitación.

### **5. 6. 2. Fases**

#### **Fase de acercamiento.**

Inicialmente se realizó un acercamiento a la Fundación de Alzheimer Colombia, Universidad San Buenaventura y Universidad del Sinú, estableciéndose un convenio interinstitucional para hacer una encuesta única y trabajar multidisciplinariamente con los sujetos a evaluar.

#### **Fase de recolección de datos, tabulación y análisis.**

Posteriormente se procedió a la recolección de datos, tabulación y análisis de la información sobre las variables sociodemográficas, como edad, sexo, etnia, procedencia, estado civil, nivel educativo, régimen de atención, estrato, talla, peso, IMC, estado nutricional, cintura, índice de cintura/talla, presión arterial, presión de pulso, antecedentes personales, número de comorbilidades, escala de depresión, escala de deterioro cognitivo por MOCA test.

## **6. TECNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para el análisis de datos se utilizará el paquete estadístico SPSS® versión 22.0. Se realizarán tablas de frecuencia para resumir las variables de naturaleza cualitativa. Se utilizarán las medidas de tendencia central con sus respectivas medidas de dispersión para resumir las variables de naturaleza cuantitativa de acuerdo a cumplimiento de los criterios de normalidad.

Se utilizarán tablas de contingencia para determinar las diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de las categorías de las variables de naturaleza cualitativa utilizando el modelo chi - cuadrado. Se aplicarán los estadísticos t Student o U Mann - Whitney para muestras independientes, con el fin de determinar las diferencias estadísticamente significativas entre las variables de naturaleza cuantitativa, cuando en sus distribuciones estas cumplan o no los criterios de normalidad, respectivamente. Serán consideradas diferencias estadísticamente significativas aquellas en las cuales el valor de p sea menor a 0.05.



## 7. RESULTADOS

Inicialmente en el estudio se evaluaron 202 pacientes de los cuales no fueron elegibles para la muestra total 43 individuos por información incompleta, no firma del consentimiento informado, cuadro de delirio en el momento, limitaciones funcionales para realizar todas las pruebas. Cumplieron todos los criterios de inclusión 159 sujetos mayores de 65 años, el promedio de edad fue de 72.4 años (DE 7.4) el 76.1 % de la muestra estuvo conformada por mujeres, con respecto a la etnia se encontró que la etnia mestiza tuvo 49.7%, seguido de la etnia afro descendiente con 38.4%.

La procedencia fue en su mayoría de Cartagena. El estado civil más frecuente fue de 31.5 el Casado, seguido del Viudo con 28.3% y Soltero con 23.3%.

La escolaridad se observó que el 54.1% de la muestra tuvo una escolaridad de primaria, Seguido de la Bachillerato con 20.8%.

El régimen de seguridad social en salud fue subsidiado en el 56.6% y contributivo en el 31.5%. Los estratos a los que pertenecían los sujetos encuestados fueron en orden de frecuencia 2 con 39%, 3 con 28.3 y 1 con 27%, **Tabla1**.

Dentro de las características clínicas de la muestra estudiada se encuentra el índice de masa corporal con un promedio de 25.84 (DE 4.8).

El estado nutricional más frecuente fue normopeso con 40.3% seguido de sobrepeso con 36.5% y la obesidad con 18.2%. El promedio de cintura fue de 91.5 cm más o menos 3 y del ICT fue de 0.5817 más o menos 0.0849.

El criterio de ICT fue positivo en 89.3% de la muestra.

Por su parte la presión de pulso tuvo una mediana de 50 mmhg. (RIC 40-60).

El criterio de presión de pulso positiva estuvo presente en el 70.4% de la muestra.

Dentro de los antecedentes patológicos personales estuvo presente en el 93.7%, los más frecuentes se destacan dentro de las 4 primeras posiciones la hipertensión arterial con 67.9%, dislipidemia con 30.8%, enfermedad vascular con 19.5% y diabetes mellitus con 11.3%.

El número de comorbilidades por paciente tuvo una mediana de 2 (RIC 1-3), **tabla 2.**

Los resultados de las escalas CESD y MOCA mostraron: la CESD mostro una mediana de puntaje de 11 (RIC 9-13), siendo positivo en el CES D en el 10.7% de los pacientes.

Por su parte en el MOCA el dominio Visual, Espacial y Ejecutivo tuvo una mediana de 3, el dominio de Identificación tuvo una mediana 3, Lenguaje de 2, Abstracción de 1, Recuerdo Diferido 0 y Orientación de 6, con una mediana total para la escala de MOCA de 19 (RIC 14-23 ).

El deterioro cognitivo fue definido para esta población como un MOCA menor de 22, se observó en el 54.1%, **Tabla 3.**

Al comparar los factores de riesgos cardiovasculares por el deterioro cognitivo estimado por MOCA se encontró una mediana de edad entre estos pacientes de 72.5 y de 71 años en los pacientes sin deterioro cognitivo.

Dentro de los factores de riesgos cardiovasculares más frecuentes en el grupo de deterioro cognitivo se encuentra el ICT positivo con 91.9%, seguido de presión de pulso positivo con 67.4% y presión arterial con 66.3%. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre estos factores comparados con el grupo sin deterioro cognitivo, **Tabla 4.**

Al estimar las asociaciones crudas y ajustadas por regresión logística no se observaron para estos factores de riesgos un OR causal o protector significativo, **tabla 5.**

Al realizar la comparación del total de puntuación de la prueba de MOCA con el nivel de estudios académicos de los sujetos se encontró que a mayor nivel educativo se encuentran puntajes mayores de la pruebas cognitivas, **tabla 6.**

## 7. DISCUSIÓN

Factores sociodemográficos, cardiovasculares y genéticos se han visto asociados con la progresión del deterioro cognitivo. Este estudio permitió establecer en una población mayores de 65 con riesgos y deterioro cognitivo cuáles son los factores de riesgos cardiovasculares asociados más prevalentes, encontrándose hipertensión arterial con 67.9%, Dislipidemia 30.8%, Enfermedad vascular con 19.5%, Diabetes mellitus con 11.3%, Sobrepeso con 36.5%, Obesidad con 18.2%, índice cintura talla (ICT) positivo en 89.3% y Presión de pulso aumentada en el 70.4%. El estudio de deterioro cognitivo y riesgo metabólico y cardiovascular del grupo de Bogotá de la Dra. Pedraza y colaboradores, se encontraron 56 % hipertensión arterial, 40 % dislipidemia, 37 % tenían sobrepeso, 28 % hipotiroidismo, 25 % obesidad, 16 % eran diabéticos.

La hipertensión arterial puede influir en el desarrollo y el resultado del deterioro cognitivo por enfermedad de Alzheimer por el aumento del estrés oxidativo que podría activar una respuesta inflamatoria en el cerebro, desencadenando la producción de amiloide el cual se encontraría en individuos con demencia (1). La hipertensión en sí misma es una condición multifactorial compleja con factores genéticos y ambientales implicados en su patogénesis, es posible tener efectos adversos sobre el cerebro y la memoria, por lo que varios estudios han demostrado una asociación entre la hipertensión y la demencia(7). La asociación entre la hipertensión y el deterioro cognitivo es compleja y discutible(9). Se ha informado que la hipertensión no controlada no solo aumenta el riesgo de lesión cerebral vascular, también aumenta significativamente la incidencia de la enfermedad de Alzheimer incipiente(10). El estudio HUNT investigó las asociaciones entre presión arterial en un promedio de 17.6 años antes de la presentación de síntomas de deterioro cognitivo tipo Alzheimer y vascular. Uno de los hallazgos fue que una PA alta no parecía ser un factor de riesgo para la demencia cuando se ajustaba por edad, sexo, educación y otras covariables en la muestra total. En nuestro estudio los pacientes con factores de riesgos cardiovasculares tampoco se les encontró

datos estadísticamente significativos que se pueda asociar a demencia o deterioro cognitivo.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que los factores de riesgo vascular, como la hipertensión, la diabetes mellitus y la hipercolesterolemia, están relacionados con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia. Sin embargo, sigue siendo incierto si tales factores también juegan un papel en la progresión de la enfermedad en sí misma. En el estudio, el grupo de factores de riesgo vascular múltiple mostró un declive cognitivo y funcional más rápido que los grupos de factores de riesgo vascular únicos. (19). Aunque no se pudo determinar qué factor de riesgo contribuye más a la progresión de la enfermedad, en nuestro trabajo cuando evaluamos factores de riesgos cardiovasculares individuales y agrupados no encontramos asociación significativa.

Las Dislipidemias y la hipertensión arterial han sido identificadas como factores de riesgo en varios estudios epidemiológicos sin embargo el mecanismo molecular por el cual pueden estar asociadas todavía no es claro (25). En el estudio de Pedraza et al en Colombia se evidencio que la hipertensión arterial alta está asociada a deterioro cognitivo en particular, concuerda con el trabajo de Goldstein et al quienes encontraron evidencia de asociación significativa en particular con la presión arterial sistólica. (65).

Una posible explicación para algunos de estos hallazgos discrepantes en los estudio publicados y el nuestro es que la presión arterial alta de hecho aumenta el riesgo del deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer durante un período prolongado, pero en los años inmediatamente anteriores al inicio clínico de la demencia, la presión arterial comienza a disminuir y disminuye aún más con una mayor progresión de la enfermedad, lo que resulta en un efecto aparentemente protector de presiones sanguíneas más altas en seguimiento corto.

En general, los estudios de la relación entre la DM y la progresión de la EA han arrojado resultados contradictorios; algunos no han servido a una asociación, otros han sugerido que la diabetes acelera el deterioro cognitivo y otros que la diabetes disminuyó la disminución cognitiva, en nuestro trabajo de investigación los

resultados no arrojaron datos que sugieran asociación particular de esta enfermedad con deterioro cognitivo. (23, 48, 49).

En relación a la educación en nuestro trabajo se puede establecer que la población adulta con edades promedio de 72.4 años, el deterioro cognitivo fue definido como un MOCA menor de 22 y se observó en el 54.1%; Se encontró mejor rendimiento en las pruebas a la población con nivel de estudio > de 5 años. (P: 0, 0002).

El nivel educativo permitió evidenciar una tendencia inversa entre el número de años estudiados y el deterioro cognitivo lo cual está de acuerdo con los estudios que sugieren que la baja escolaridad es un factor de riesgo para EA. Para el estudio colombiano de la doctora Pedraza y colaboradores, la demencia se asoció con escolaridades de primaria-incompleta OR: 11.20 (95 % IC: 4.99- 25.12), Primaria-completa OR: 7.91 (95 % IC: 3.44-18.16).

Una de las fortalezas que tuvo el estudio fue la amplia valoración multidisciplinaria por los diferentes equipos de profesionales y especialistas con la experiencia en pacientes con deterioro cognitivo, las principales debilidades es que la muestra no sea probabilística, los datos de riesgos suministrados sean por autoreportes y que pacientes podrían haber participado por preocupación de alteraciones conocidas en su memoria.

## **9. CONCLUSIONES**

En nuestro estudio se encontró que mas de la mitad de la población mayor de 65 años de edad, presenta deterioro cognitivo. El deterioro cognitivo parece estar relacionado con el nivel educativo, por lo cual es un factor determinante a tener en cuenta para futuros trabajos donde se incluyan todos los diferentes grupos educativos y socioculturales.

No se encontró significancia estadística entre la asociación individual de hipertensión arterial, diabetes mellitus, ICT, presión de pulso y obesidad con deterioro cognitivo por escala MOCA. Estos hallazgos necesitan mayor profundización a través de estudios prospectivos que incluyan una muestra más representativa.

Se requieren realizar programas de atención primaria para el tamizaje, diagnóstico y reconocimiento de los riesgos que existen para desarrollar deterioro cognitivo y los factores asociados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feldstein CA. Effects of Blood Pressure Changes on Alzheimer's Disease. *Neuroepidemiology*. 2010;35(3):202–12.
2. Breteler M. An epidemiologic perspective. *Cereb Amyloid Angiopathy Alzheimer's Dis Relat Disord*. 2013;43.
3. Azimi M, Nikanfar M, khakikhatibi F, Rahbarghazi R, Nourazarian SM, Biray Avci C, et al. Investigation of gene expression and serum levels of PIN1 and eNOS with high blood pressure in patients with Alzheimer disease. *J Clin Neurosci*. septiembre de 2017;43:77–81.
4. Karch CM, Goate AM. Alzheimer's Disease Risk Genes and Mechanisms of Disease Pathogenesis. *Biol Psychiatry*. enero de 2015;77(1):43–51.
5. Goldstein FC. Circulating fluid heat therapy devices. *Health Devices*. mayo de 1989;18(5):153–73.
6. Borenstein AR, Wu Y, Mortimer JA, Schellenberg GD, McCormick WC, Bowen JD, et al. Developmental and vascular risk factors for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. marzo de 2005;26(3):325–34.
7. Pulkkinen A, Viitanen L, Kareinen A, Lehto S, Vauhkonen I, Laakso M. Intron 4 polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with elevated blood pressure in type 2 diabetic patients with coronary heart disease. *J Mol Med Berl Ger*. 2000;78(7):372–9.
8. Faraci FM. Protecting the Brain With eNOS: Run for Your Life. *Circ Res*. 10 de noviembre de 2006;99(10):1029–30.
9. Purnell C, Gao S, Callahan CM, Hendrie HC. Cardiovascular Risk Factors and Incident Alzheimer Disease: A Systematic Review of the Literature. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. enero de 2009;23(1):1–10.
10. Prince M, Cullen M, Mann A. Risk factors for Alzheimer's disease and dementia: a case-control study based on the MRC elderly hypertension trial. *Neurology*. enero de 1994;44(1):97–104.
11. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. julio de 1984;34(7):939–44.
12. Nagai M, Dote K, Kato M, Sasaki S, Oda N, Kagawa E, et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Alzheimer's Disease: Links and Risks. *J Alzheimers Dis*. 17 de julio de 2017;59(2):515–26.
13. Gabin JM, Tambs K, Saltvedt I, Sund E, Holmen J. Association between blood pressure and Alzheimer disease measured up to 27 years prior to diagnosis: the HUNT Study. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. diciembre de 2017 [citado 14 de junio de 2018];9(1). Disponible en: <http://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-017-0262-x>
14. Osone A, Arai R, Hakamada R, Shimoda K. Impact of cognitive reserve on the progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in Japan: Impact of cognitive reserve on MCI to AD. *Geriatr Gerontol Int*. abril de 2015;15(4):428–34.

15. Evans RM, Hui S, Perkins A, Lahiri DK, Poirier J, Farlow MR. Cholesterol and APOE genotype interact to influence Alzheimer disease progression. *Neurology*. 25 de mayo de 2004;62(10):1869–71.
16. Musicco M, Palmer K, Salamone G, Lupo F, Perri R, Mosti S, et al. Predictors of progression of cognitive decline in Alzheimer's disease: the role of vascular and sociodemographic factors. *J Neurol*. agosto de 2009;256(8):1288–95.
17. Mielke MM, Rosenberg PB, Tschanz J, Cook L, Corcoran C, Hayden KM, et al. Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease. *Neurology*. 6 de noviembre de 2007;69(19):1850–8.
18. Kume K, Hanyu H, Sato T, Hirao K, Shimizu S, Kanetaka H, et al. Vascular risk factors are associated with faster decline of Alzheimer disease: a longitudinal SPECT study. *J Neurol*. julio de 2011;258(7):1295–303.
19. Abellan van Kan G, Rolland Y, Nourhashemi F, Coley N, Andrieu S, Vellas B. Cardiovascular Disease Risk Factors and Progression of Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(3):240–6.
20. Sanz C, Andrieu S, Sinclair A, Hanaire H, Vellas B, For the REAL.FR Study Group. Diabetes is associated with a slower rate of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology*. 27 de octubre de 2009;73(17):1359–66.
21. Borroni B, Archetti S, Ferrari M, Cesana BM, Padovani A, Regan CE, et al. Relationship of vascular risk to the progression of Alzheimer disease. *Neurology*. 27 de marzo de 2007;68(13):1083–4.
22. Deschaintre Y, Richard F, Leys D, Pasquier F. Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009;73(9):674–680.
23. Knopman DS, Roberts R. Vascular Risk Factors: Imaging and Neuropathologic Correlates. de la Torre JC, editor. *J Alzheimers Dis*. 26 de mayo de 2010;20(3):699–709.
24. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA*. 12 de marzo de 1997;277(10):813–7.
25. Dietschy JM. Central nervous system: cholesterol turnover, brain development and neurodegeneration. *Biol Chem [Internet]*. 1 de enero de 2009 [citado 15 de junio de 2018];390(4). Disponible en: <https://www.degruyter.com/view/j/bchm.2009.390.issue-4/bc.2009.035/bc.2009.035.xml>
26. Refolo LM, Pappolla MA, Malester B, LaFrancois J, Bryant-Thomas T, Wang R, et al. Hypercholesterolemia Accelerates the Alzheimer's Amyloid Pathology in a Transgenic Mouse Model. *Neurobiol Dis*. agosto de 2000;7(4):321–31.
27. Fassbender K, Simons M, Bergmann C, Stroick M, Lutjohann D, Keller P, et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease -amyloid peptides A 42 and A 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci*. 8 de mayo de 2001;98(10):5856–61.
28. Takeda S, Sato N, Uchio-Yamada K, Sawada K, Kunieda T, Takeuchi D, et al. Diabetes-accelerated memory dysfunction via cerebrovascular inflammation and A $\beta$  deposition in an Alzheimer mouse model with diabetes. *Proc Natl Acad Sci*. 13 de abril de 2010;107(15):7036–41.



29. van Elderen SGC, de Roos A, de Craen AJM, Westendorp RGJ, Blauw GJ, Jukema JW, et al. Progression of brain atrophy and cognitive decline in diabetes mellitus: A 3-year follow-up. *Neurology*. 14 de septiembre de 2010;75(11):997–1002.
30. Lee PN. Smoking and Alzheimer's Disease: A Review of the Epidemiological Evidence. *Neuroepidemiology*. 1994;13(4):131–44.
31. Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*. 29 de abril de 1988;240(4852):622–30.
32. Aronson MK, Ooi WL, Morgenstern H, Hafner A, Masur D, Crystal H, et al. Women, myocardial infarction, and dementia in the very old. *Neurology*. julio de 1990;40(7):1102–6.
33. Itzhaki RF, Lin W-R, Shang D, Wilcock GK, Faragher B, Jamieson GA. Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease. *The Lancet*. enero de 1997;349(9047):241–4.
34. Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, Funkenstein HH, Albert MS, Chown MJ, et al. Relation of smoking and alcohol consumption to incident alzheimer's disease. *Am J Epidemiol*. 15 de febrero de 1992;135(4):347–55.
35. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertens Dallas Tex* 1979. marzo de 1998;31(3):780–6.
36. Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, Letenneur L, Commenges D, Salamon R, et al. Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol (Paris)*. abril de 1997;153(3):185–92.
37. Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Stijnen T, Hofman A. Incidence and risk of dementia. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*. 15 de marzo de 1998;147(6):574–80.
38. Zambroski CH. Qualitative analysis of living with heart failure. *Heart Lung J Crit Care*. febrero de 2003;32(1):32–40.
39. Zuccalà G, Pedone C, Cesari M, Onder G, Pahor M, Marzetti E, et al. The effects of cognitive impairment on mortality among hospitalized patients with heart failure. *Am J Med*. 1 de agosto de 2003;115(2):97–103.
40. Antonelli Incalzi R, Trojano L, Acanfora D, Crisci C, Tarantino F, Abete P, et al. Verbal memory impairment in congestive heart failure. *J Clin Exp Neuropsychol*. febrero de 2003;25(1):14–23.
41. de Toledo Ferraz Alves TC, Ferreira LK, Wajngarten M, Busatto GF. Cardiac Disorders as Risk Factors for Alzheimer's Disease. de la Torre JC, editor. *J Alzheimers Dis*. 26 de mayo de 2010;20(3):749–63.
42. Vogels RLC, van der Flier WM, van Harten B, Gouw AA, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, et al. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. octubre de 2007;9(10):1003–9.
43. Jesus PAP, Vieira-de-Melo RM, Reis FJFB, Viana LC, Lacerda A, Dias JS, et al. Cognitive dysfunction in congestive heart failure: transcranial Doppler evidence of microembolic etiology. *Arq Neuropsiquiatr*. junio de 2006;64(2A):207–10.
44. Liang J, Xu Y, Lin L, Jia R, Zhang H, Hang L. Comparison of multiple interventions for older adults with Alzheimer disease or mild cognitive impairment: A PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. mayo de 2018;97(20):e10744.

45. Hill NTM, Mowszowski L, Naismith SL, Chadwick VL, Valenzuela M, Lampit A. Computerized Cognitive Training in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 1 de abril de 2017;174(4):329–40.
46. García-Casal JA, Loizeau A, Csipke E, Franco-Martín M, Perea-Bartolomé MV, Orrell M. Computer-based cognitive interventions for people living with dementia: a systematic literature review and meta-analysis. *Aging Ment Health*. 2017;21(5):454–67.
47. Li J, Wang YJ, Zhang M, Xu ZQ, Gao CY, Fang CQ, et al. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*. 2011;76(17):1485–1491.
48. Song F, Altman DG, Glenny A-M, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ*. 1 de marzo de 2003;326(7387):472.
49. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *PharmacoEconomics*. 2008;26(9):753–67.
50. Ades AE, Sculpher M, Sutton A, Abrams K, Cooper N, Welton N, et al. Bayesian methods for evidence synthesis in cost-effectiveness analysis. *PharmacoEconomics*. 2006;24(1):1–19.
51. Hoffmann K, Sobol NA, Frederiksen KS, Beyer N, Vogel A, Vestergaard K, et al. Moderate-to-High Intensity Physical Exercise in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis JAD*. 2016;50(2):443–53.
52. Scheltens P, J.G.H. Kamphuis P, Verhey F, Rikkert M, Wurtman J, Wilkinson D, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 31 de enero de 2010;6:1–10.e1.
53. Tárraga L, Boada M, Modinos G, Espinosa A, Diego S, Morera A, et al. A randomised pilot study to assess the efficacy of an interactive, multimedia tool of cognitive stimulation in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. octubre de 2006;77(10):1116–21.
54. Rozzini L, Costardi D, Chilovi BV, Franzoni S, Trabucchi M, Padovani A. Efficacy of cognitive rehabilitation in patients with mild cognitive impairment treated with cholinesterase inhibitors. *Int J Geriatr Psychiatry*. abril de 2007;22(4):356–60.
55. Burns A, Guthrie E, Marino-Francis F, Busby C, Morris J, Russell E, et al. Brief psychotherapy in Alzheimer's disease: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. agosto de 2005;187:143–7.
56. Hirsch RD. [Socio- and psychotherapy in patients with Alzheimer disease]. *Z Gerontol Geriatr*. abril de 2001;34(2):92–100.
57. Jensen CS, Portelius E, Høgh P, Wermuth L, Blennow K, Zetterberg H, et al. Effect of physical exercise on markers of neuronal dysfunction in cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement N Y N*. junio de 2017;3(2):284–90.
58. Sarkamo T, Laitinen S, Numminen A, Kurki M, Johnson JK, Rantanen P. Clinical and Demographic Factors Associated with the Cognitive and Emotional Efficacy of Regular Musical Activities in Dementia. *J Alzheimers Dis JAD*. 2016;49(3):767–81.

59. Liesk J, Hartogh T, Kalbe E. [Cognitive stimulation and music intervention for people with dementia in nursing homes: A pilot study, problems and perspectives]. *Z Gerontol Geriatr.* abril de 2015;48(3):275–81.
60. Rueda-Jaimes GE, Díaz-Martínez LA, López-Camargo MT, Campo-Arias A. Validación de una versión abreviada de la Escala para Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) en adultos colombianos. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2009;38(3).
61. Beck JR, Shultz EK. The use of relative operating characteristic (ROC) curves in test performance evaluation. *Arch Pathol Lab Med.* enero de 1986;110(1):13–20.
62. Byrt T, Bishop J, Carlin JB. Bias, prevalence and kappa. *J Clin Epidemiol.* mayo de 1993;46(5):423–9.
63. Pedraza OL, Salazar AM, Sierra FA, Soler D, Castro J, Castillo P, et al. Confiabilidad, validez de criterio y discriminante del Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test, en un grupo de adultos de Bogotá. *Acta Médica Colomb.* 2016;41(4):221–228.
64. Gómez F, Zunzunegui M, Lord C, Alvarado B, García A. Applicability of the MoCA-S test in populations with little education in Colombia: MoCA-S in populations with little education. *Int J Geriatr Psychiatry.* agosto de 2013;28(8):813–20.
65. Pedraza et al, Cardiovascular and metabolic risk factors, for cognitive impairment in adults from Bogotá, *Acta Neurol Colomb.* 2016; 32(2): 91-99

## TABLAS

**TABLA 1. CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA DE LOS PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS**

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Edad</b>	72,4 ± 7,4	
<b>Sexo</b>		
F	121	76.1
M	38	23.9
<b>Etnia</b>		
Afro descendiente	61	38.4
Indígena	3	1.9
Mestizo	79	49.7
Blanco	15	9.4
Otro	1	0.6
<b>Estado civil</b>		
Soltero/a	37	23.3
Unión Libre	13	8.2
Casado/a	50	31.5
Divorciado/a	14	8.8
Viudo/a	45	28.3
<b>Escolaridad</b>		
Ninguno	19	12.0
Primaria	86	54.1
Bachillerato	33	20.8
Tecnológico	18	11.3
Universitario	3	1.9
<b>Régimen</b>		
No sabe	2	1.3
Subsidiado	90	56.6
Contributivo	50	31.5
Especial	14	8.8
No tiene	3	1.9
<b>Estrato</b>		
1	43	27.0
2	62	39.0
3	45	28.3
4	4	2.5
5	3	1.9
6	2	1.3

**Tabla 2. Características clínicas de los pacientes mayores de 65 años**

	<b>N</b>	<b>%</b>
IMC	25,84 ± 4,8	
Infrapeso	8	5.0
Normopeso	64	40.3
Sobrepeso	58	36.5
Obesidad	29	18.2
Cintura	91,5 ± 13,0	
Índice cintura/talla	0,5817 ± 0,0849	
ICT positivo	142	89.3
Presión de pulso	50 (40 - 60)	
PP positiva	112	70.4
Antecedentes personales	149	93,7
HTA	108	67.9
Dislipidemia	49	30.8
Enfermedad vascular	31	19.5
Diabetes mellitus	18	11.3
Trauma	13	8.2
Artritis reumatoidea	13	8.2
Enfermedad renal	11	6.9
Enfermedad pulmonar	9	5.7
Cáncer	9	5.7
Anemia	6	3.8
Enfermedad hepática	4	2.5
LES	1	0.6
Parkinson	0	0.0
Demencia aguda	0	0.0
Enfermedad de	0	0.0
Huntington		
ELA	0	0.0
VIH	0	0.0
Esquizofrenia	0	0.0
No de comorbilidades	2 (1 - 3)	

CES D	Respuesta y puntajes asignados			
	Nunca	A veces	Muchas veces	Siempre
1	87 (54,7)	53 (33,3)	15 (9,4)	4 (2,5)
5	42 (26,4)	17 (10,7)	4 (2,5)	5 (3,1)
6	73 (45,9)	67 (42,1)	16 (10,1)	3 (1,9)
10	84 (52,8)	51 (32,1)	18 (3,8)	6 (3,8)
14	90 (56,6)	39 (24,5)	25 (15,7)	5 (3,1)
16	87 (54,7)	34 (21,4)	23 (14,5)	14 (8,8)
19	110 (69,2)	42 (26,4)	5 (3,1)	2 (1,3)

**Tabla 3. Resultados de las escalas CES-D y MOCA test para evaluación cognitiva de los pacientes mayores de 65 años.**

	Me (RIC)
CES-D TOTAL	11 (9 - 13)
Positivo $\geq$ 16	17 (10,7)
MOCA	
VEE	3 (2 - 4)
Identificación	3 (2 - 3)
Atención	3 (1 - 5)
Lenguaje	2 (1 - 3)
Abstracción	1 (1 - 2)
Recuerdo diferido	0 (0 - 3)
Orientación	6 (5 - 6)
TOTAL MOCA	19 (14 - 23)
Deterioro cognitivo n (%)	<b>86 (54,1)</b>

**Tabla 4. Comparación de los factores de riesgo cardiovascular por deterioro cognitivo estimado por MOCA**

	Deterioro Cognitivo N=86	Sin deterioro Cognitivo N=73	Valor p
Edad	72,5 (67,0 - 78)	71 (66 - 78)	0,2054
Sexo M	25 (29,1)	13 (17,8)	0,0970
IMC ≥ 25	46 (53,5)	41 (56,2)	0,7355
ICT positivo	79 (91,9)	63 (86,3)	0,2582
PPulso Positiva	58 (67,4)	54 (74,0)	0,3684
AP HTA	57 (66,3)	51 (69,9)	0,6294
AP Dislipidemia	27 (31,4)	33 (30,1)	0,0734
AP DM	8 (9,30)	10 (13,7)	0,3832
CES D Positivo	9 (10,5)	8 (11,0)	0,9200

**Tabla 5. Estimación de asociación cruda y ajustada por regresión logística de los factores de riesgo cardiovascular como causales de deterioro cognitivo.**

	OR crudo	IC 95%	OR Ajustado	IC 95%
IMC ≥ 25	0,90	0,46 – 1,76	0,80	0,41 – 1,59
ICT positivo	1,79	0,57 – 5,86	1,99	0,68 – 5,85
PPulso Positiva	0,73	0,34 – 1,53	0,73	0,36 – 1,47
AP HTA	0,85	0,41 – 1,75	0,90	0,44 – 1,84
AP Dislipidemia	1,06	0,51 – 2,21	1,27	0,62 – 2,60
AP DM	0,65	0,21 – 1,95	0,58	0,20 – 1,63
Ces D Positivo	0,95	0,31 – 3,01	0,87	0,31 – 2,47

	Rho r	IC 95%	Valor p
<b>IMC</b>	0,0573	-0,0992 a 0,2111	0,4731
<b>Cintura/tala</b>	-0,1196	-0,2702 a 0,0367	0,1331
<b>Presión de Pulso</b>	0,022	-0,135 a 0,177	0,7865
<b>CES D</b>	-0,083	-0,235 a 0,074	0,2985

**Tabla 6. Comparación de puntuación total del MOCA estratificado por años de estudio**

	Nivel educativo			Valor p*	Valor p†	Valor p‡
	< 5 años	5 años	> 5 años			
MOCA	14 (10 - 21)	18 (13 - 21)	21 (18 - 24)	0,1400	0,0018	0,0002

\* Valor de p comparando el grupo < 5 años vs 5 años; † Valor de p comparando el grupo < 5 años vs > 5 años; ‡ Valor de p comparando el grupo 5 años vs > 5 años