



Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Fascículo 7



**Fascículo
de Actualización 2012**

Tencas®

ENALAPRIL 5 - 10 - 20 mg

**Antihipertensivo líder
en el mundo y en la Argentina**



Presentaciones
Envases con 20, 30 y 50 comprimidos



Desde hace más de **135** años
CASASCO
www.casasco.com.ar

Autoridades. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Comisión Directiva 2011 - 2013

Presidente Dr. Daniel Piskorz
Presidente Anterior Dr. Hernán Gómez Llambí
Vicepresidente 1º Dr. Felipe Inserra
Vicepresidente 2º Dra. Cristina Arranz
Secretario Dr. Fernando Filippini
Prosecretario Dra. Ana María Balaszczuk
Tesorero Dr. Roberto Colocchini
Pro Tesorero Dra. Judith Zilberman

Vocales

Dr. Gustavo Blanco Mar del Plata	Dr. Roberto Miatello Mendoza
Dra. Irene Ennis La Plata	Dra. Silvia Nanfara Río Gallegos
Dr. Néstor García Córdoba	Dr. Marcelo Orías Córdoba
Dra. Silvia García C. A. de Buenos Aires	Dra. María Peral de Bruno Tucumán
Dra. Mariela Gironacci C. A. de Buenos Aires	Dr. José Aníbal Pizzorno Corrientes
Dra. Margarita Morales C. A. de Buenos Aires	Dr. Martín Salazar La Plata

Revisores de Cuentas

Dr. Mario Bendersky
Dr. Pedro Forcada
Dr. Alejo Grosse

**Secretaría Permanente: Tte. Gral. Juan D. Perón 1479, 2º piso oficina 4, C1037ACA
Buenos Aires, Argentina. Tel. Fax: 4371-3019 / 4600-4651 E-mail: saha@saha.org.ar**

Presidentes y períodos

Dr. Carlos María Taquini **1992-1994** Dr. Emilio Kuschnir **1995-1996** Dr. Norberto A.Terragno **1997-1999** Dr. Aníbal Damonte de Elía **1999-2001** Dr. Alberto J. Gallo **2001-2003**
Dr. Luis Juncos **2003-2005** Dr. Gabriel Waisman **2005-2007** Dr. Horacio Carbajal **2007-2009**
Dr. Hernán Gómez Llambí **2009-2011**

Ácido úrico, hipertensión y su relación con el riesgo cardiovascular

autores

Martín R. Salazar
Walter G. Espeche
Horacio A. Carbajal.

contacto

salazarlandea@gmail.com
wespeche@gmail.com
hcarbaj@gmail.com

EL ÁCIDO ÚRICO Y LOS HOMÍNIDOS

El ácido úrico (AU) proviene del catabolismo de las purinas y en la mayoría de los mamíferos es degradado en el hígado por la uricasa a alantoína, por lo que los niveles de AU sérico son bajos (0,5 y 1,5 mg/dl). Debido a mutaciones en el gen de la uricasa ocurridas entre 16 y 24 millones de años¹ atrás, la mayoría de los homínidos no transforma el AU lo que trae como consecuencia niveles más altos que en el resto de los mamíferos. Estas mutaciones probablemente han resultado ventajosas para la supervivencia de nuestros ancestros en el ambiente árido del mioceno², y para adaptarse a la dieta vegetariana y baja en sodio del paleolítico³ pues el AU favorece el control de la presión arterial (PA) bajo estas condiciones. Sin embargo, expuestas al ambiente actual con alta disponibilidad de sodio pueden tener consecuencias adversas.

ÁCIDO ÚRICO, HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR. EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA

En 1870 Mahomed⁴ observó que muchos hipertensos provenían de familias de gotosos. Una década después Haigh⁵ postuló que el AU podría ser causa de hipertensión arterial (HA) y a principios del siglo XX los estudios anatomopatológicos de Huchard⁶ mostraron que la arterioesclerosis renal se observaba en tres circunstancias asociadas a un aumento del AU, la gota, el envenenamiento con plomo y la alimentación basada en carnes.

Desde los años 50 estudios epidemiológicos han mostrado la relación entre AU y enfermedad cardiovascular.⁷⁻⁹ Aunque estos estudios confirmaban la asociación entre AU, hipertensión y enfermedad coronaria no demostraban causalidad. Un trabajo basado

en datos de Framingham, usando modelos de análisis multivariado, concluyó que el AU era sólo un marcador inocente de otros factores de riesgo.¹⁰ Este concepto prevaleció en el pensamiento médico, considerándose al AU sólo un marcador de un fenotipo particular, o consecuencia de la disminución de la función renal, o de los efectos renales de la hiperinsulinemia. Así, la American Heart Association no consideró al AU como un factor de riesgo cardiovascular¹¹, el Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII) desaconsejó su medición rutinaria¹² y la hiperuricemia aislada fue considerada una condición benigna que no debía tratarse.

sobre los autores

Martín R. Salazar. SAHA. Jefe de Sala de Clínica Médica del Hospital Universitario San Martín, La Plata, Argentina

Walter G. Espeche. SAHA. Médico de Clínica Médica del Hospital Universitario San Martín, La Plata, Argentina

Horacio A. Carbajal. SAHA. Jefe de Servicio de Clínica Médica del Hospital Universitario San Martín, La Plata, Argentina.
Profesor de Medicina Interna, UNLP

A partir del año 2000 se realizaron estudios poblacionales para evaluar la posible asociación del AU con el desarrollo futuro de HA; en ellos se demostró consistentemente que el AU elevado aumenta la incidencia de HA.¹³ Un metaanálisis publicado recientemente, con más de 50.000 individuos, mostró que la hiperuricemia se asoció con un riesgo 40% mayor de transformarse en hipertenso y que por cada mg/dl de incremento del AU el riesgo relativo de incidencia de HA, ajustado por otras covariables, fue 1.13 (95% CI 1.06-1.20)¹⁴. La asociación fue mayor en las mujeres y particularmente fuerte en los jóvenes, sugiriendo que si el AU provoca hipertensión debería ser por un efecto preferencial en ellos. Sustentando esto, en un estudio transversal poblacional, la PA tuvo relación con los niveles de AU en la edad media pero no en los mayores de 60 años.¹⁵ La asociación entre el AU y el desarrollo de HA se ha observado desde niveles de AU considerados normales; en mujeres jóvenes hubo una relación lineal entre los niveles crecientes de AU y el riesgo de desarrollar HA desde valores tan bajos como 3.4 mg/dL¹⁶. Esto no es sorprendente si consideramos que los valores “normales” se basan en las propiedades físicas del AU. Si bien este criterio puede ser correcto para enfermedad articular o litiasis renal, no es necesariamente válido para el riesgo cardiovascular.

La relación del AU durante la niñez y la adolescencia con el futuro desarrollo de HA es de particular interés en la prevención primordial y primaria de la HA. En el estudio Bogalusa, los niveles elevados de AU durante la niñez/adolescencia se asociaron con HA en la vida adulta¹⁷, datos que son consistentes con un estudio de más de 17.000 niños nacidos en Budapest¹⁸. En niños enviados para la evaluación de HA, aquellos con HA esencial tuvieron valores mayores de AU (6,7 mg/dl) que aquellos con HA secundaria (4,3 mg/dl) o con HA del guardapolvo blanco (3,6 mg/dl). Además en este estudio la correlación entre la PA y los niveles de AU fue ~ 0,8.¹⁹ En un estudio recientemente publicado, en base a una muestra de ~ 6.000 adolescentes de EEUU entre 12 y 18 años, cada 0,1 mg/dl de aumento del AU hubo un 30% de exceso de riesgo de ser hipertenso²⁰.

Dos pequeños estudios clínicos en adolescentes dan sostén a la hipótesis de que el AU elevado en la niñez es causa de HA pues mostraron que el alopurinol normalizó la PA en la mayoría

de los hipertensos esenciales.^{21, 22} Uno de ellos fue un estudio randomizado, cruzado, doble ciego en 30 adolescentes; la PA se normalizó en 77% bajo tratamiento con alopurinol (en > 90% si el AU era > 5,5 mg/dl) pero sólo en 3% de los que estaban recibiendo placebo²¹.



A partir del año 2000 se realizaron estudios poblacionales para evaluar la posible asociación del ácido úrico con el desarrollo futuro de hipertensión arterial; en ellos se demostró consistentemente que el ácido úrico elevado aumenta la incidencia de hipertensión arterial.

MODELOS ANIMALES

Estudios en ratas, inhibiendo a la uricasa para producir un aumento en el AU, han brindado información sobre los posibles mecanismos de las observaciones en humanos. Las ratas alimentadas con un inhibidor de la uricasa (ácido oxónico) alcanzan niveles de AU cercanos a los hallados en los homínidos. Luego de siete semanas de alimentación con ácido oxónico la PA sistólica aumentó ~ 20 mmHg y este aumento fue bloqueado por el tratamiento concomitante con alopurinol. Suspendida la alimentación con el inhibidor de la uricasa la PA vuelve a la normalidad si la rata está alimentada con una dieta baja en sodio, pero alimentadas con una dieta rica en sodio las ratas que habían pasado por un período de hiperuricemia se vuelven hipertensas²³. El mecanismo por el cual un pasado hiperuricémico condiciona un presente sal sensible, parece involucrar la proliferación del músculo liso vascular por un aumento mediado por el AU del factor de crecimiento derivado de la plaquetas (PDGF) y de proteínas quimiotácticas de los monocitos (MCP-1), entre otras.

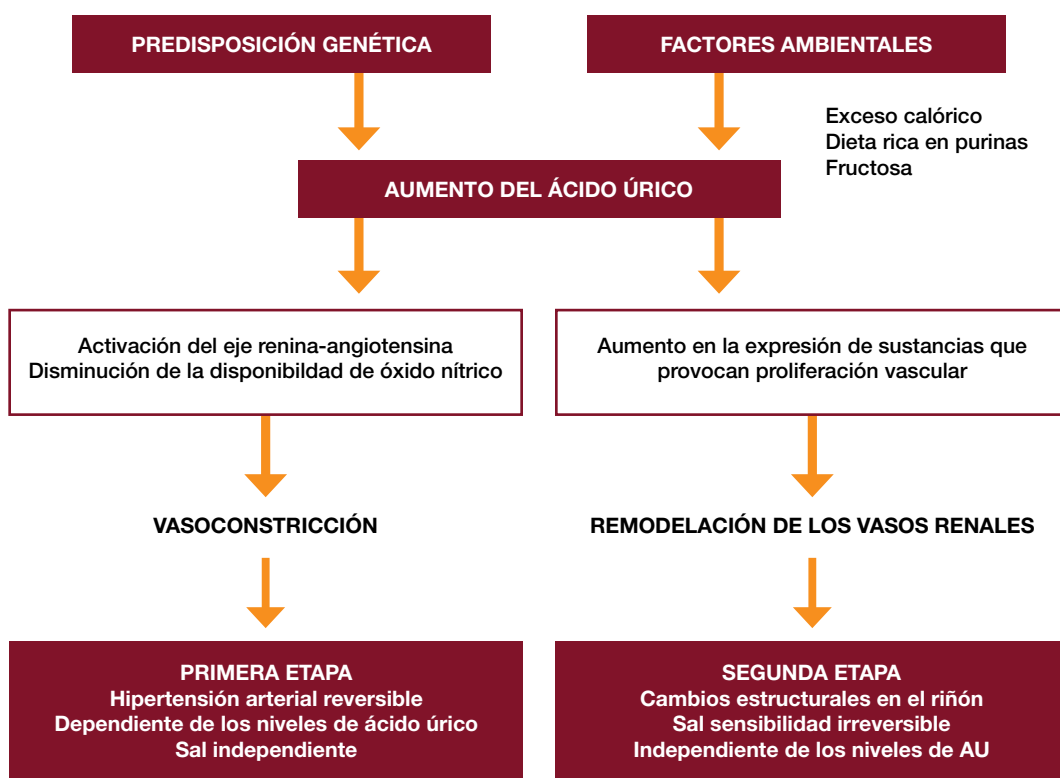
Así, la elevación del AU causa HA en dos etapas (*figura 1*): una inicial, AU dependiente y sodio independiente, probablemente con activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y disminución del óxido nítrico, y una segunda etapa con daño renal estructural, remodelación de vasos renales y desplazamiento de la curva sal/presión; en esta última el aumento de la PA requiere de sal pero se independiza del AU.

ÁCIDO ÚRICO ELEVADO, GENÉTICA VS. AMBIENTE

Las causas por las que algunos individuos tienen el AU más elevado son múltiples. En ancianos la disminución de la función renal y el uso de algunos medicamentos como los diuréticos tiazídicos son causas frecuentes. Aunque las hiperuricemias leves/moderadas observadas en jóvenes podrían ser de causa genética, la mayoría parece deberse a factores ambientales. En los estudios epidemiológicos la obesidad y el AU están fuertemente asociados; la falta de actividad física, la ingesta calórica excesiva y las dietas ricas en purinas son causas conocidas de aumento del AU.

Entre los azúcares es de particular interés la fructosa pues es el único que aumenta el AU por activación de la fructosa-kinasa hepática. La fosforilación de la fructosa consume ATP, aumenta la carga de purinas intracelulares y deriva en una mayor producción de AU; a diferencia del metabolismo de la glucosa, esta es una vía que no tiene mecanismos reguladores que prevengan la depleción de ATP.²⁴ Las ratas alimentadas con fructosa (pero no con cantidades equivalentes de glucosa) desarrollan hiperuricemia, HA, cambios estructurales en las arterias renales y rasgos de insulino-resistencia;^{25,26} la disminución del AU, ya sea con el uso de alopurinol o con un agente uricosúrico, previene estos cambios.²⁷ Cabe mencionar que los cambios observados en la arterio-la aferente de ratas alimentadas con fructosa o con ácido oxónico son muy similares. Finalmente, en humanos el consumo de fructosa ha sido asociado con un aumento del AU y de la PA.²⁸

FIGURA 1



Desde su introducción en los años 70 el jarabe de maíz de alta fructosa (JMAF) ha sido ampliamente usado para endulzar bebidas y alimentos. El JMAF tiene para las empresas ventajas económicas sobre el azúcar tradicional y es posible que la fructosa no cause el mismo nivel de saciedad que la glucosa fomentando el consumo excesivo; hoy es una importante fuente de ingesta de fructosa.²⁵ En EEUU los adolescentes son la población con más alto consumo de fructosa y el 20% de ellos consume más del 25% de sus calorías diarias como fructosa²⁹. Con la amplia exposición de la población pediátrica a bebidas y alimentos endulzados, mecanismos fructosa-inducidos AU-asociados podrían explicar en parte la epidemia de síndrome metabólico, hipertensión, obesidad y enfermedad renal.

HIPERINSULINEMIA E HIPERURICEMIA

La hiperinsulinemia puede ser otro mecanismo para explicar la asociación entre AU e HA. La asociación entre AU e hiperinsulinemia/insulinorresistencia es bien conocida aunque los mecanismos implicados son tema de debate. La hiperinsulinemia disminuye la depuración renal de AU por lo que algunos sostienen que el AU aumentado podría ser sólo un *testigo inocente*; sin embargo se ha sugerido que el ácido úrico puede causar resistencia a la insulina por efectos sobre el endotelio, el músculo estriado y el tejido adiposo. Nuestro grupo ha demostrado, en mujeres sanas, que un aumento del AU ya desde niveles considerados *normales* (> 4 mg/dl) se asocia con insulinorresistencia³⁰. Cabe destacar que estos valores de AU son muy similares a los descriptos como asociados a HA en mujeres de EEUU¹⁶. Por último, el consumo excesivo de fructosa, que como mencionábamos aumenta el AU, provoca aumento en la síntesis de triglicéridos e insulinorresistencia por mecanismos que involucran un aumento en las células hepáticas de especies reactivas del oxígeno.

UNA REFLEXIÓN FINAL

Datos epidemiológicos y experimentales demuestran que el AU puede inducir una forma de HA que luego se independiza de los niveles del mismo, por lo que las intervenciones deberían ser tempranas, en la niñez y adolescencia. El consumo excesivo de fructosa en golosinas y bebidas endulzadas en los niños podría ser un blanco para la prevención primordial y primaria de la HA, más aun considerando que, por ejemplo en EEUU, las bebidas endulzadas han desplazado a los productos lácteos en su importancia como fuente calórica en los niños.³¹ Más de un siglo después la hipótesis de Haig resurge, cumpliendo en su totalidad con los criterios de causalidad de Bradford Hill (*tabla 1*).³²



Datos epidemiológicos y experimentales demuestran que el AU puede inducir una forma de HA que luego se independiza de los niveles del mismo, por lo que las intervenciones deberían ser tempranas, en la niñez y adolescencia.

TABLA 1

CRITERIOS DE CAUSALIDAD DE BRADFORD HILL DEL ÁCIDO ÚRICO COMO CAUSA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

CRITERIO	COMENTARIOS
FUERZA	El ácido úrico elevado se asocia con 50-100% de incremento del riesgo de desarrollar HA a los 5 años
CONSISTENCIA	La asociación se ha observado en la mayoría de los estudios
ESPECIFICIDAD	La asociación se mantiene luego del ajuste por otros factores de riesgo para HA
TEMPORALIDAD	La elevación precede al desarrollo de HA
DOSIS DEPENDIENTE	Se ha observado una relación continua del AU con la HA
RAZONABILIDAD	Existe una explicación biológica lógica para la relación
COHERENCIA	En estudios epidemiológicos el incremento de la prevalencia de HA se observa en las mismas áreas y tiempos que el incremento de AU
BASES EXPERIMENTALES	Hay modelos experimentales en ratas que explican los mecanismos probables

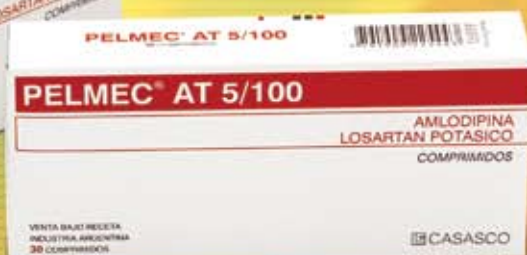
Bibliografía

1. Wu X, Muzny DM, Lee CC, Caskey CT. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol*. 1992;34:78-84.
2. WoldeGabriel G, Haile-Selassie Y, Renne PR, Hart WK, Ambrose SH, Asfaw B, Heiken G, White T. Geology and palaeontology of the Late Miocene Middle Awash valley, Afar rift, Ethiopia. *Nature*. 2001;412: 175-178.
3. Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. *N Engl J Med*. 1985;312: 283-289.
4. Mahomed FA. On chronic Bright's disease, and its essential symptoms. *Lancet*. 1897;1:399-401.
5. Haig A. On uric acid and arterial tension. *Br Med J*. 1889;1: 288-91.
6. Huchard H. Allgemeine betrachtungen ber die arteriosklerose. *Klin Med Berlin*. 1909;5:1318-21.
7. Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 1951;34:1421-31.
8. Breckenridge A. Hypertension and hyperuricaemia. *Lancet*. 1966; 1:15-8.
9. Brand FN, McGee DL, Kannel WB, Stokes J 3rd, Castelli WP. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1985;121:11-8.
10. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1999;131:7-13.
11. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, Franklin BA, Goldstein LB, Greenland P, Grundy SM, Hong Y, Miller NH, Lauer RM, Ockene IS, Sacco RL, Sallis ZJF, Smith SC, Stone NJ, Taubert KA. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. *Circulation*. 2002;106:388-391.
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr., Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003;289:2560-2572.
13. Feig DI. Uric Acid and Hypertension. *Semin Nephrol* 2011;31:441-446.
14. Grayson PC, Kim SY, Lavalley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:102-10.
15. Leite M. Uric acid and fibrinogen: age-modulated relationships with blood pressure components. *J Hum Hypertens*. 2011;25:476-83.
16. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension. *Arch Intern Med*. 2009;169:155-62.
17. Alper AB Jr, Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension*. 2005;45:34-8.
18. Torok E, Gyarfás I, Csukas M. Factors associated with stable high blood pressure in adolescents. *J Hypertens Suppl*. 1985;3(Suppl 3):S389-90.
19. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*. 2003;42:247-52.
20. Loeffler LF, Navas-Acien A, Brady TM, Miller ER 3rd, Fadrowski JJ. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Hypertension*. 2012;59(4):811-7
21. Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, Oliver WJ, Kang DH, Finch J, et al. Hypothesis: uric acid, nephron number and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int*. 2004;66: 281-7.
22. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 2008;300:924-32.
23. Watanabe S, Kang D, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, Mazzali M, Johnson RJ. Uric Acid, Hominoid Evolution, and the Pathogenesis of Salt-Sensitivity. *Hypertension*. 2002;40:355-360.
24. Fox IH, Kelley WN. Studies on the mechanism of fructose-induced hyperuricemia in man. *Metabolism*. 1972;21:713-21.
25. Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension*. 1987;10:512-6.
26. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa, Feig DI, Kang DH, Gersch MS, Benner S, Sánchez-Lozada L. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease.
27. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F625-31
28. Brown CM, Dulloo AG, Yepuri G, Montani JP. Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008;294: R730-7.
29. Bremer AA, Mietus-Snyder M and Lustig RH. Toward a Unifying Hypothesis of Metabolic Syndrome. *Pediatrics* 2012;129:557
30. Salazar MR, Espeche WG, March CE, Marillet AG, Balbín E, Dulbecco CA, Carbajal HA. Optimal uric acid threshold to identify insulin resistance in healthy women. *Metab Syndr Relat Disord*. 2012 Feb;10(1):39-46.
31. Nielsen SJ, Popkin BM. Changes in beverage intake between 1977 and 2001. *Am J Prev Med*. 2004 Oct;27(3):205-10.
32. Johnson RJ, Feig DI, Herrera-Acosta J and Kang DH. Resurrection of Uric Acid as a Causal Risk Factor in Essential Hypertension. *Hypertension*. 2005;45:18-20.

PELMEC[®] AT

Amlodipina + Losartán Potásico

Asociación fija de
dos antihipertensivos
de **eficacia y seguridad**
ampliamente demostrada



Presentación
Envases con 30 comprimidos



Desde hace más de **135**
CASASCO AÑOS
www.casasco.com.ar

Hipertensión arterial, deterioro cognitivo y demencia



autor
Dr. Augusto Vicario

contacto
augusto.vicario@gmail.com

En el año 2008 con motivo del Congreso Mundial de Cardiología presentamos los resultados de un estudio realizado en 202 pacientes hipertensos y nos sorprendió el hecho que 8.9% presentaran diagnóstico de demencia y más aún que el 72% fuesen demencias de tipo Alzheimer. ^[1]

Sin embargo este hallazgo no fue novedoso. Otros estudios epidemiológicos en poblaciones de pacientes hipertensos habían obtenido resultados similares, tal el caso de las cohortes de Goténburgo ^[2], la de los asiáticos-americanos de Honolulu ^[3], de Finlandia ^[4] o del estudio Sys-Eur ^[5], en los cuales la prevalencia de enfermedad de Alzheimer (EA) ocurrió entre el 53% al 71%. La EA es la etiología más frecuente de las demencias (70%), seguida por la causa vascular (15%) y siempre fue considerada una entidad neurodegenerativa separada de la patología vascular. Inclusive, el Manual de Diagnóstico y Estadística de las Enfermedades Mentales (DSM-IV) ^[6] considera, en su capítulo sobre las demencias, que la presencia de enfermedad vascular descarta el diagnóstico de EA.

CABE ENTONCES PREGUNTARSE: ¿POR QUÉ EN LOS PACIENTES CON DAÑO VASCULAR DEL CEREBRO DEBIDO A HIPERTENSIÓN ARTERIAL LA PREVALENCIA DE EA ES MAYOR QUE LA DEMENCIA VASCULAR (DV)?

Ocurre que la EA se presenta en dos formas, una a temprana edad y otra a edad tardía. La primera, cuya frecuencia es baja (3-5%), es la forma familiar, determinada por factores genéticos (mutacio-

nes proteicas; en la proteína precursora del amiloidea (PPA) o en la presenilina 1 y 2) y factores de riesgo (portador de la ApoE-ε4). La otra, la tardía, representa el 95-97% de los casos. Esta forma depende de múltiples factores ambientales (hipertensión arterial, diabetes, obesidad, hipercolesterolemia, sedentarismo, etc.) que interaccionan con los factores genéticos. Así, entre los factores de riesgo vascular y la demencia, tanto la EA cuanto la DV, podrían mediar mecanismos fisiopatológicos comunes de lesión vascular tales como: la disfunción endotelial, el estrés oxidativo, la resistencia insulínica y la inflamación (*Figura 1*) ^[7].

De manera que la EA y la DV no debieran ser consideradas entidades separadas e independientes sino, probablemente, extremos de un espectro en el cual, los componentes neurodegenerativos y vasculares, se combinen para dar lugar a formas mixtas de la demencia (*Figura 2*) ^[8]. Refuerza este concepto la evidencia anatomopatológica demostrando que, en el 60 al 90% de los cerebros con EA existe componente vascular (degeneración de micro vasos, angiopatía amiloidea o lesiones de la sustancia blanca periventricular) y aproximadamente el 40% de los cerebros con DV presentan fenómenos degenerativos (placas seniles y ovillos neurofibrilares) ^[9].

sobre el autor

Dr. Augusto Vicario

Médico cardiólogo • Hospital Español de Buenos Aires. Departamento de medicina Interna. División Cardiología • Vice-Presidente de la Sociedad de cardiología de Buenos Aires.

FIGURA 1

POSIBLES MECANISMOS QUE PUEDEN EXPLICAR LA ASOCIACIÓN ENTRE LOS FACTORES DE RIESGO VASCULAR Y EL RIESGO INCREMENTADO DE DESARROLLAR DETERIORO COGNITIVO LEVE Y/O DEMENCIA. MODIFICADO DE MIDDLETON L Y YAFFE K. ARCH NEUROL 2009;66(10):1210-15.

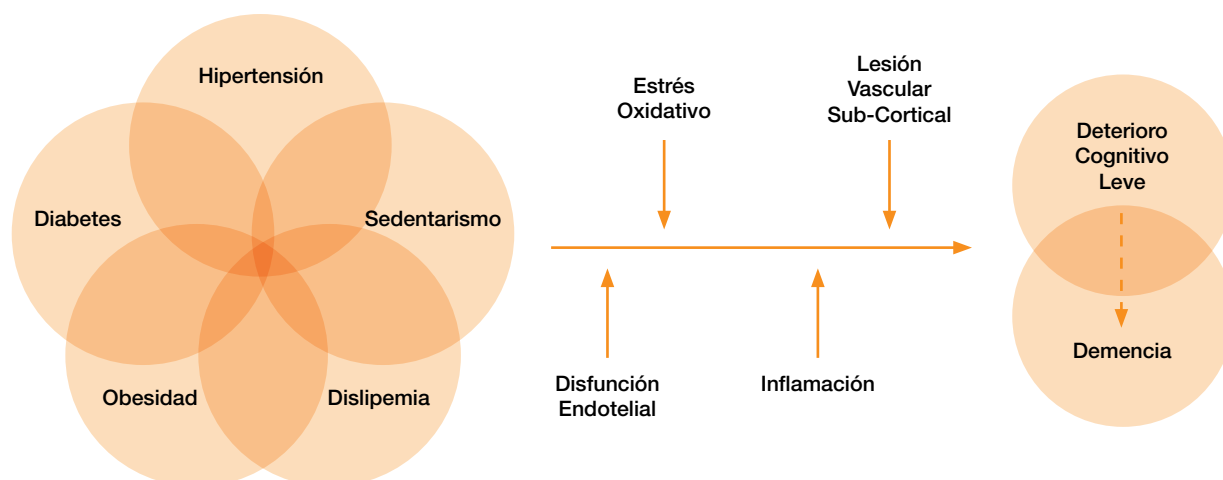
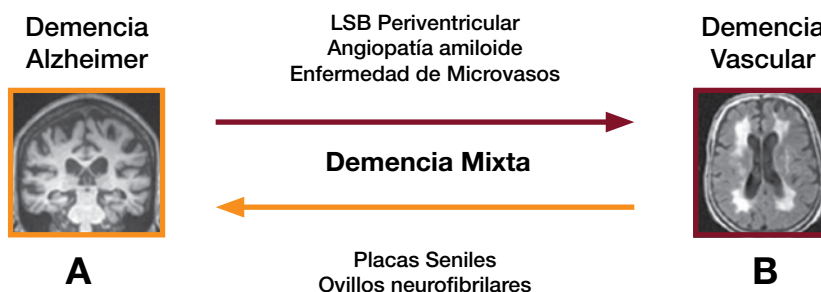


FIGURA 2

LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y LA DEMENCIA VASCULAR FORMAN PARTE DE UN ESPECTRO CONTINUO.



En el extremo izquierdo (A) los mecanismos neurodegenerativos ocupan un lugar importante del espectro. El impacto de las lesiones subcorticales y la enfermedad de pequeños vasos incrementan hacia la derecha del espectro (B).
Modificado de Tzourio C. Neurology 2012;78:1456-63.

Una reciente revisión de Thomas O. Obisesan ^[10] muestra que la edad es un factor clave entre la hipertensión y el deterioro cognitivo o la demencia (**Figura 3**). A medida que incrementa la presión arterial sistólica en cada década de la vida disminuye el rendimiento cognitivo y, este fenómeno se repite en cada grupo etario con los estadios de la hipertensión y con las categorías de tratamiento. Es decir, los pacientes con hipertensión arterial severa o tratados no-controlados presentan mayor compromiso cognitivo que los hipertensos leves o controlados con tratamiento.

AHORA ¿CÓMO DAÑA LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL AL CEREBRO Y CONTRIBUYE A LA APARICIÓN DE DEMENCIA?

La hipertensión arterial conlleva un daño clínico del cerebro caracterizado por infartos tromboembólicos cuya presentación dependerá del tamaño y localización del mismo (cortical y/o subcortical) y un daño subclínico referido en especial a la sustancia blanca subcortical (hiperintensidades, leucoaraiosis, infartos *silentes* o microhemorragias) que parecieran ser dosis-dependiente respecto al nivel de presión arterial ^[11]. Este insulto vascular (isquémico/hipoxico) causa desmielinización de circuitos cortico-subcorticales de la sustancia blanca y *desconecta* de la corteza pre-frontal, generando un patrón cognitivo característico de la patología vascular: la *disfunción ejecutiva*.

Las funciones ejecutivas, dependientes de la corteza pre-frontal dorsolateral incluyen entre otras, la planificación, la flexibilidad, la memoria de trabajo, el razonamiento, la atención y algunas habilidades motoras; estas funciones dirigen las conductas hacia el logro de un objetivo o a la resolución de problemas. Investigando este punto, en un estudio caso-control, encontramos que los pacientes hipertensos presentaban más fallas en la memoria a largo plazo y en las funciones ejecutivas respecto a los normotensos ^[12]. Después de seis años de seguimiento,

comprobamos que las funciones ejecutivas continuaron empeorando aun cuando los pacientes recibían medicación anti-hipertensiva y estaban controlados en sus valores de presión arterial ^[13]. Más aun, cuando analizamos los resultados de los test cognitivos que evalúan las funciones ejecutivas en relación con las lesiones de los lóbulos frontales, en un sub-grupo de pacientes que tenían neuroimágenes, no hallamos asociación alguna, corroborando la hipótesis de la desconexión por sobre la lesión directa de las regiones frontales ^[14].

Si los factores de riesgo vascular han sido implicados todos, con mayor o menor potencia, con los trastornos cognitivos y las demencias, era de suponer que el síndrome metabólico (SM), entidad que los agrupa, fuera también un riesgo para el desarrollo de demencia. Varios investigadores han estudiado esta relación concluyendo que, el estado de inflamación elevado podría ser la variable vinculante. En 2007, la doctora Kristine Yaffe demostró que solo los pacientes con SM y estado inflamatorio elevado (evaluado por el dosaje de la proteína C-reactiva (PCR) y la interleuquina-6) presentaban riesgo elevado de demencia (multivariado ajustado RR 1.66, IC 95%, 1.19-2.32) ^[15].

En 2011, con un abordaje epidemiológico del problema y en el contexto de un programa de prevención cardiovascular en la ciudad de Villa María, Córdoba (Programa "Corazón Sano") fijamos como objetivo estudiar la asociación entre el SM y el deterioro cognitivo. Después de relevar 797 participantes de ambos sexos con una edad promedio de 46.3±12 años observamos que, el SM, con o sin inflamación presente, no se asociaba con mayor deterioro cognitivo aun cuando los resultados fueron ajustados por sexo, edad y nivel de educación. Sin embargo, cuando dividimos a los participantes de acuerdo al dominio cognitivo afectado (función ejecutiva o memoria) solo aquellos que presentaban disfunción ejecutiva se asociaron con la PCR elevada y con los valores de presión arterial sistólica, ambas asociaciones en forma independiente del diagnóstico de SM ^[16] (**Grafico 1**).

FIGURA 3

RELACIÓN ENTRE LA FUNCIÓN COGNITIVA EVALUADA POR EL MINI-MENTAL (ORDENADA IZQUIERDA) Y LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (ORDENADA DERECHA) EN LAS DISTINTAS EDADES (ENTRE 60 Y 80 AÑOS). MODIFICADO DE OBISESAN T.O. CLIN GERIATR MED 2009;25:259-288.

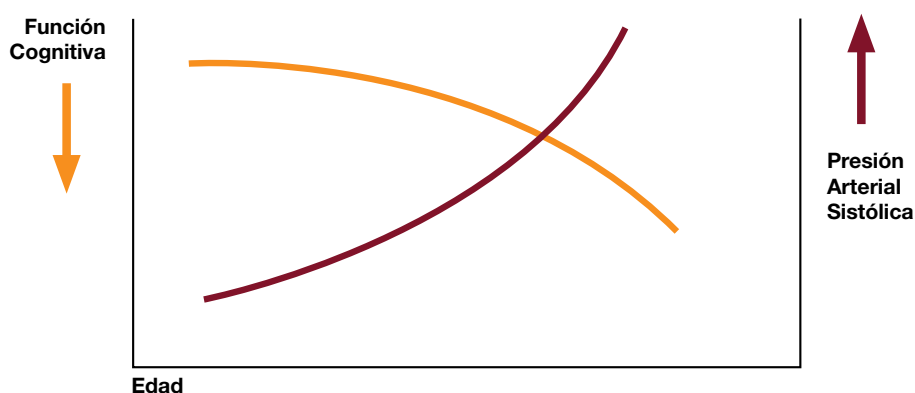
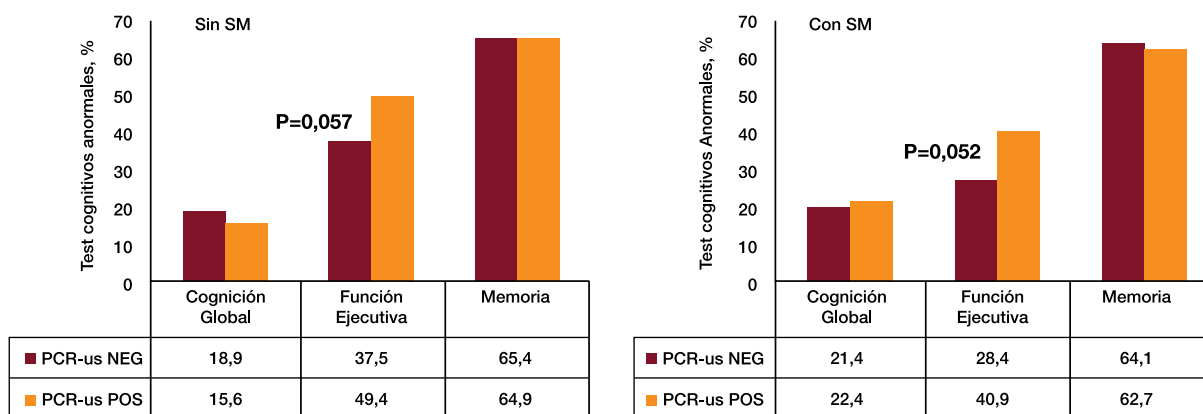


GRÁFICO 1

LA ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE PCR Y LOS DIFERENTES DOMINIOS COGNITIVOS EN PACIENTES CON Y SIN SÍNDROME METABÓLICO (SM). LOS ALTOS NIVELES DE PCR (INFLAMACIÓN) FUERON ASOCIADOS SOLO CON LA DISFUNCIÓN EJECUTIVA. TOMADO DE VICARIO A Y COL. REV FED ARG CARDIOL 2011;40(4):343-8.



Sobre la base de estos resultados cabría la pregunta ¿es el SM el responsable del riesgo más allá de lo esperado por cada uno de sus componentes individuales o es la inflamación que acompaña y tal vez preceda a cada uno de los factores de riesgo agrupados? Es atrayente como hipótesis pensar que, siendo las funciones ejecutivas el dominio afectado por las lesiones vasculares y la hipertensión el único componente no metabólico del síndrome, que sea la inflamación el nexo entre el deterioro cognitivo y la hipertensión arterial o la enfermedad vascular.

La creciente prevalencia e incidencia de las demencias es alarmante. Desde la década del '70 hasta la actualidad la EA ha crecido en forma exponencial, en especial en los países con rentas bajas (Latinoamérica) y según estimaciones de la Asociación Mundial de Alzheimer se proyecta que en los próximos 30 años la prevalencia actual de enfermos con demencia (12%) se triplique^[17]. Frente a este panorama incierto existen otros datos más alentadores que informan una declinación, en los últimos años, en la tasa de demencia. El estudio Rotterdam^[18] realizado en habitantes mayores de 55 años de la ciudad de Ommoord (un distrito de Rotterdam) ha seguido en el tiempo a dos cohortes: una iniciada en 1990, la otra en 2000. Comparando variables entre ambas se observó que, no solo en la última cohorte la frecuencia de demencia había disminuido un 25% con respecto a la primera sino que, el volumen cerebral (obtenido por método de neuroimágenes) fue mayor y menor las lesiones de sustancia blanca. Estos resultados fueron atribuidos a varios factores: un mejor nivel de educación, un menor número de ataques cerebro-vasculares (a pesar que los factores de riesgo vascular fueron más prevalentes) y a un mayor uso de anti-trombóticos y estatinas. Estos datos que son coincidentes con otros dos registros; el de Rochester 1984-1995^[19] (con un decremento en la incidencia de demencia del 30% en 10 años) y el de Chicago Health and Aging Project 1997 a 2008^[20], con resultados similares al anterior pero, sin alcanzar significación estadística.

Estos resultados parecen alcanzar una clara conclusión; la incidencia de las demencias puede ser modificable. En un artículo reciente publicado en la revista *Neurology*, Yan Deschaintre demostró después de cinco años de seguimiento que, el estricto control de los factores de riesgo en pacientes con EA y sin enfermedad cardiovascular (incluida la hipertensión), estaba asociado con un enlentecimiento en la declinación cognitiva evaluada a través del Mini-Mental test^[21].

Hasta aquí pareciera existir suficiente evidencia que vincula la patología vascular, entre la cual la hipertensión ocupa un papel determinante, con el deterioro cognitivo y la demencia. Así, la EA sin considerarla una enfermedad vascular, está supeditada a este daño que incide en forma directa y negativa sobre el estadio de la enfermedad, su evolución y el pronóstico.

No existe hasta el momento ningún estudio o meta-análisis que con poder estadístico pueda probar que las intervenciones farmacológicas y/o la rehabilitación cognitiva mejoren la función cognitiva o prevengan la demencia. Visto de este modo, la EA debería considerarse hoy, una enfermedad incurable pero si, podría ser prevenida o retrasada en su aparición. Si nosotros pudiéramos retrasar el comienzo de los síntomas cognitivos 5 años, disminuiríamos en 1 millón el número de pacientes con EA dentro de 10 años. Entonces la estrategia más realista se funda en la prevención, la que debería comenzar en etapas tempranas de la vida para preservar la función cognitiva el mayor tiempo posible.

Si bien es claro que la patología cognitiva es prevalente en las etapas tardías de la vida, algunas publicaciones indican que la deterioro cognitiva podría comenzar mucho antes, en la etapa media de la vida. Si bien este deterioro temprano podría estar ligado a la presencia de factores de riesgo vascular (hipertensión arterial) como describiera Penélope Elías^[22], otros autores han demostrado que la declinación podría comenzar aun en individuos sanos, con adecuado nivel de educación^[23].

Entonces detectar, identificar y modificar los factores de riesgo debería ser nuestra contribución a la prevención del deterioro cognitivo y de las demencias incluida la EA. Con tal fin, en 2006, coordine un equipo multidisciplinario de neurólogos, psiquiatras y cardiólogos, cuya razón de fin perseguía la redacción de guías que permitieran al médico una aproximación fácil y rápida de la patología de cognitiva mediante la utilización de un Mínimo Examen Cognitivo (MEC) [24]. La implementación de tales test, en una población de pacientes hipertensos atendidos en los consultorios de cardiología del Hospital Español de Buenos Aires, permitió identificar un grupo de 56 pacientes que presentaban deterioro cognitivo. Recientemente, el relevamiento cognitivo en 1500 participantes voluntarios con un rango de edades entre 18-88 años, detecto un 14.5% con puntajes en los test compatibles

con probable deterioro cognitivo o demencia en el (cuando solo se analizaron los resultados del Mini-Mental ≤ 24 pts.), porcentaje que se incrementó al 45.6% cuando fue evaluado el MEC en su conjunto [25]. Esta diferencia radica en que, a diferencia del mini-mental, el MEC comprende otros test que exploran en forma más específica los dominios ejecutivo y de la memoria.

De modo que, el control de los factores de riesgo vascular es la única intervención capaz de preservar la salud vascular y, prevenir de alguna forma el deterioro cognitivo y/o enlentecer la declinación cognitiva en pacientes con demencia. Así, la identificación precoz el daño cognitivo en nuestros pacientes hipertensos y/o con daño vascular, no solo contribuye a prevenir el ataque cerebro-vascular sino también, el deterioro cognitivo y el número futuro de personas con demencia.

Bibliografía

1. Vicario A, Martinez CD, Cerezo GH. Alzheimer's type dementia vs. vascular dementia in hypertensive patients. *World Congress of Cardiology Circulation* 2008;117(19):111(P-616).
2. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Svanborg A et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347:11141-45.
3. Launer LJ, Ross GW, Petrovich H et al. Midlife blood pressure and dementia: Honolulu-Asian Aging Study. *Neurobiol Aging* 2000;21:49-55.
4. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001;322:1447-51.
5. Forette F. Et al. The Prevention of dementia with antihypertensive Treatment. New evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Study. *Arch Int Med* 2002;162:2046-52.
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th Ed)*. American Psychiatric Association Press. Washington, 1994
7. Middleton L and Yaffe K. Promising strategies for the prevention of dementia. *Arch Neurol* 2009;66(10):1210-15.
8. Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia. How to move forward? *Neurology* 2009; 72368-74.
9. Launer LJ. Demonstrating the case that AD is a vascular disease: epidemiologic evidence. *Ageing Research Reviews* 2002;1:61-77.
10. Obisesan TO. Hypertension and Cognitive Function. *Clin Geriatr Med* 2009;25(2):259-88.
11. Tzourio C, Nilsson PM, Scuteri A, Laurent S. Subclinical brain damage and hypertension. *ESH Scientific newsletter: update on hypertension management* 2010;11(45):89-90.
12. Vicario A, Martinez CD, Barreto D, Díaz Casale A, Nicolosi L. Hypertension and Cognitive Decline: Impact on Executive Function. *J Clin Hypertens* 2005;7:598-604.
13. Vicario A, Del Sueldo M, Zilberman J, Cerezo G. Cognitive evolution in hypertensive patients: a six-years follow-up. *Vascular Health and Risk Management* 2011;7:1-5
14. A Vicario, N Vainstein, J Zilberman, G Cerezo, M Del Sueldo, *Dissociation between Frontal Cognitive Function and the Brain Lesion in Hypertensive Controlled Patients. Journal of Hypertension* 2010, vol. 28, e-Suppl A, Abstract e-33, 3B-02.
15. Yaffe K, Kanaya A, Lidquist K, Newman A et al. The metabolic syndrome, inflammation and Risk of cognitive decline. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21:167-171.
16. Vicario A, Del Sueldo M, Zilberman, Cerezo G. ¿Es la hipertensión arterial el componente clave entre el síndrome metabólico, inflación y deterioro cognitivo? *Rev Fed Arg Cardiol* 2011;40(4):343-8.
17. Alzheimer's disease International. *World Alzheimer Report 2009-2011*. <http://www.alz.co.uk/research/world-report> Consultado Junio 2012.
18. Schrijvers EMC, Verhaaren BFJ, Koudstaal PJ, et al. Is dementia incidence declining? : Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology* 2012;78:1456;
19. Rocca WA, Petersen RC, Knopman DS, et al. Trends in the incidence and prevalence of Alzheimer's disease, dementia, and cognitive impairment in the United State. *Alzheimers Dement* 2011;7(1):80-93.
20. Hebert LE, Bienias JL, Aggarwal NT, et al. Change in risk of Alzheimer disease over time. *Neurology* 2010;75:786-791.
21. Deschaintre Y, Richard F, Leys D, Pasquier F. Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology* 2009;73:674-80.
22. Elias PK, Elias MA, Robbins M, Budge MM. Blood Pressure-Related Cognitive Decline. Does Age Make a Difference? *Hypertension* 2004;44:631-636.
23. Salhouse TA. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging* 2009;30(4):507-14.
24. Vicario A., Cerezo GH, Taragano FE, et al. *Evaluación, Diagnostico y Tratamiento de los Trastornos Cognitivos en pacientes con Enfermedad Vascular. Recomendaciones para la práctica clínica* 2007. *Rev Fed Arg Cardiol* 2007; 36 (Sup3): S1-S30. Disponible en : http://www.fac.org.ar/1/revista/07v36n2/gral/supl3_07.PDF Consultado junio 2012
25. Del Sueldo M, Vicario A, Fernández RA, Enders JE, Zilberman J, Cerezo G. *Cognición y factores de riesgo vascular: un abordaje epidemiológico*. XIX Congreso Argentino de Hipertensión Arterial. Poster C05. Abril 13, 2012.

PELMEC®

AMLODIPINA 5/10 mg

El calcio
antagonista
de protección
permanente

- *Rápida reducción de la Presión Arterial*
- *Mayor reducción de eventos cardiovasculares*
- *Mejor control de la Presión Arterial en el largo plazo*
- *Retrasa la progresión de la Aterosclerosis Coronaria*

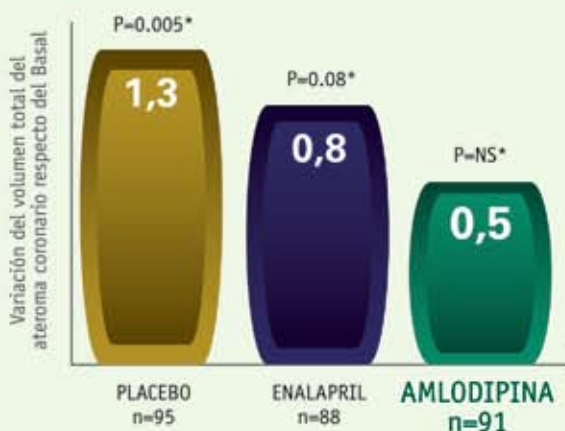
vs. VALSARTAN

Pacientes que alcanzaron la meta de T.A.



vs. ENALAPRIL

Progresión de la Aterosclerosis



* Respecto al Basal



Presentación
Envases con 30 comprimidos.

Desde hace más de
CASASCO 135 ANOS

www.casasco.com.ar



NIRPOL

nebivolol 5 mg

**Betabloqueante
Diferente y
Superior**



Presentación

Envases con 28 comprimidos



Desde hace más de **135** años
CASASCO
www.casasco.com.ar



- **Por su farmacodinamia y mecanismo de acción**
- **Por su efectividad terapéutica**
- **Por su tolerabilidad**