

Palabras clave

Deterioro cognitivo – demencia – Alzheimer – hipertensión arterial – lesión sustancia blanca – disfunción ejecutiva.

Abreviaturas utilizadas

HTA: hipertensión arterial
ACV: ataque cerebrovascular
DCL: deterioro cognitivo leve
EPV: enfermedad de pequeños vasos
EA: enfermedad de Alzheimer

Síntesis Inicial

La hipertensión arterial causa daño vascular del cerebro. La enfermedad macro y micro-vascular predisponen al ataque cerebrovascular, tanto como al deterioro cognitivo leve y la demencia vascular o degenerativa. La lesión de sustancia blanca desconecta la corteza pre-frontal siendo causa de un síndrome dis-ejecutivo característico de la demencia vascular subcortical.

LA ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL. HIPERTENSIÓN VS HIPOTENSIÓN

La relación entre la HTA y la cognición guarda algún aspecto controvertido. Así como los estudios transversales, por sus resultados discordantes, responden más a un fenómeno de asociación; los estudios longitudinales parecieran confirmar la causalidad enunciando que, la HTA no controlada en la edad media de la vida causa compromiso cognitivo en la etapa tardía de la misma.¹ Recientemente, Obisesan T.O.² demostró: a) que los pacientes hipertensos controlados con medicación y cambios de estilo de vida no presentaban más deterioro cognitivo que los no-hipertensos de igual edad, b) que los hipertensos no tratados mostraban más déficit cognitivos que los tratados no controlados y, c) en todos los grupos etarios la HTA severa fue asociada con peor performance cognitiva excepto en los >80 años donde este patrón se invirtió. Es sabido que la HTA daña las arterias cerebrales tanto a nivel macro (aterosclerosis) como micro vascular (EPV). Así como el compromiso macro-vascular depende de la presión arterial, el micro-vascular es consecuencia de las alteraciones hemodinámicas (el flujo). De acuerdo al tamaño y topografía de los infartos tromboembólicos (cortical y/ o subcortical) dependerá la presentación clínica, en tanto la EPV (sub-clínica en su presentación) se evidencia como le-

siones difusas de la sustancia blanca (leucoaraiosis), infartos lacunares o infartos “silentes”, siendo estas últimas las causas más frecuente de compromiso cognitivo. Las nuevas técnicas de resonancia magnética por eco-gradiente, han permitido identificar otro tipo de lesión como posible vínculo entre la enfermedad vascular del cerebro y la patología neurodegenerativa; las “microhemorragias”. Al igual que las lesiones de la sustancia blanca y los infartos silentes, esta lesión es hallada con mayor frecuencia en individuos hipertensos, en el 20% de los pacientes con EA y en el 10% de aquellos con deterioro cognitivo leve.³

Las pequeñas arterias perforantes, que suplen a la sustancia blanca, son las afectadas en la EPV provocando un daño vascular que resulta en hipoperfusión seguido de hipoxia e isquemia. La HTA produce engrosamiento de la capa media arteriolar, hialinosis y proliferación intimal incrementando la resistencia al flujo. De manera que, la hipoperfusión de las estructuras sub-corticales se encuentra relaciona con la severidad de la leucoaraiosis.

El aumento progresivo de la resistencia vascular debido a la EPV tiene como corolario el compromiso de la autorregulación del flujo. Este hecho cobra especial relevancia dado que la perfusión cerebral no parece ser homogénea en todos los lóbulos, ni en diferentes zonas del mismo lóbulo. En tanto el flujo sanguíneo cerebral disminuido en la

corteza de asociación tempo-parietal posterior predomina en la Demencia tipo Alzheimer, la hipoperfusión anterior (lóbulos frontales) es característica de las demencias vasculares. Si bien la presión arterial sistólica, media y presión de pulso se relacionan con los cambios longitudinales en la perfusión cerebral, es la duración de la HTA (cronicidad de la enfermedad) la que mayor relación guarda con la caída del flujo regional en la corteza pre-frontal y cíngulo anterior, áreas más susceptibles a la HTA.⁴ Incluso parece existir una relación dosis-respuesta entre el tiempo de evolución de la enfermedad hipertensiva, la hipoperfusión y la integridad cognitiva.

Los lóbulos frontales son más vulnerables a este fenómeno hemodinámico, probablemente debido a que son las estructuras filogenéticamente más nuevas en la escala evolutiva, de manera que los mecanismos de adaptación están menos desarrollados. Estudios experimentales en ratas espontáneamente hipertensas demostraron la disminución de la celularidad en todas las capas de la corteza pre-frontal en comparación con ratas normotensas.

El desplazamiento de la curva de autorregulación del flujo cerebral hacia la derecha puede predisponer a episodios de hipotensión que caigan fuera de la curva. De manera que, tanto la HTA como la hipotensión puede ser causa de deterioro cognitivo. En el análisis del estudio *Longitudinal Population Study of 70-year-old* de Gotenburgo,⁵ considero la caída, tanto de la presión sistólica como diastólica, como predictor de demencia, en especial en la demencia tipo Alzheimer y en aquellos con lesiones de la sustancia blanca. Si bien la falla en la autorregulación del flujo cerebral pareciera ser el mecanismo involucrado, aun permanecen en discusión las hipótesis sobre si, son los fenómenos neurodegenerativos causa o consecuencia de la hipoperfusión.

EL DETERIORO COGNITIVO. LA FUNCIÓN EJECUTIVA

Este insulto vascular (isquémico/hipóxico) causa desmielinización de los circuitos cortico-subcorticales presentes en la sustancia blanca y literalmente “desconectan” o “desafrentizan” los lóbulos frontales (corteza pre-frontal) de las estructuras de la base cerebral. Tres de los cinco circuitos cortico-subcorticales descriptos tienen correlatos conductuales específicos. La desinhibición y la labilidad emocional se relacionan con la lesión del circuito orbito-frontal, la apatía con el cíngulo anterior, en tanto el circuito dorso-lateral es responsable de la “disfunción ejecutiva”. La desconexión del circuito dorso-lateral genera un patrón neuropsicológico característico de la patología vascular.

Las funciones ejecutivas son las más avanzadas del cerebro y dependen de la integridad de los lóbulos frontales (Corteza pre-frontal). La planificación, la flexibilidad, la memoria de trabajo, el razonamiento, la atención y algunas habilidades motoras son entre otras sus principales funciones que dirigen las conductas hacia el logro de un objetivo o a la resolución de problemas. Los pacientes hipertensos

presentan más fallas ejecutivas que los normotensos y, estas alteraciones parecieran progresar en forma independiente al control de la presión arterial.⁶⁻⁷ Más aun, cuando analizamos los resultados de los test cognitivos que evalúan las funciones ejecutivas y las lesiones de los lóbulos frontales mediante neuro-imágenes, en un grupo de 21 pacientes, no hallamos asociación alguna, corroborando la hipótesis de la desconexión por sobre la lesión directa de las regiones frontales.⁸ De manera que, hipoflujo frontal y desconexión fronto-subcortical parecieran ser las bases fisiopatológicas de la patología cognitiva debido a HTA.

DEMENCIA TIPO VASCULAR VS DEMENCIA TIPO ALZHEIMER

Numerosos estudios dan cuenta que en pacientes hipertensos y/o con enfermedad vascular la prevalencia e incidencia de demencia tipo Alzheimer es mayor que la demencia tipo vascular. En una muestra de 202 pacientes hipertensos se confirmó el diagnóstico de demencia en el 8.9%, de los cuales el 72% eran demencias tipo Alzheimer.⁹

Este hecho paradójico no encuentra sustento en el Manual Estadístico y Diagnóstico de las Enfermedades Mentales (DSM-IV) dado que la presencia de enfermedad del cerebro descarta el diagnóstico de demencia tipo Alzheimer, frente a lo cual surge la necesidad de revisar los criterios diagnósticos de ambas entidades. Estudios recientes han demostrado que, en la mitad de las personas con EA la patología cerebral es heterogénea (vascular y neurodegenerativa), siendo el componente vascular condicionante del estadio y pronóstico de la misma.

Este fenómeno torna compleja, muchas veces, la tarea de diferenciación neuropsicológica entre las dos formas más comunes de demencia (EA vs vascular). De manera que la patología neurodegenerativa parece superponerse con la patología vascular dando lugar a una variedad de formas mixtas de la demencia. Aunque la coexistencia de los fenómenos vasculares y neurodegenerativos en relación a la patología cognitiva aun es tema de discusión, está claro que la integridad funcional y anatómica de los vasos cerebrales es imprescindible para preservar la salud cognitiva.

La mayor proporción de casos de EA de presentación tardía en adultos mayores (95%) es multifactorial y depende de la interacción de los factores genéticos con los factores de riesgo (HTA, diabetes, dislipemia, etc.) modificando el fenotipo de la EA. En tanto la forma familiar o esporádica menos frecuente (5%) y de presentación temprana depende de la existencia de mutaciones conocidas (sobre la proteína precursora de amiloide, la preselinina 1 y 2) o la presencia de la ApoE-ε4.

Hasta el momento la demencia tipo Alzheimer es considerada una enfermedad incurable pero prevenible. Recientes estudios¹⁰ han demostrado una declinación, en los últimos 10 años, en la tasa de demencia (-30%). Estos resultados fueron atribuidos a mejores niveles de educación, menor número de ACV y, especialmente, al mayor uso de antitrombóticos, estatinas y antihipertensivos.

Es así que, la Asociación Internacional de Alzheimer, en su último reporte 2011, centra el objetivo en la detección precoz y la utilidad de las intervenciones tempranas, destacando entre otras, el uso de estatinas y antihipertensivos. Estos resultados parecen alcanzar una clara conclusión; la incidencia de las demencias puede ser modificable. En un artículo reciente da cuenta que el estricto control de los factores de riesgo en pacientes con EA se asoció con enlentecimiento en la declinación cognitiva.¹¹ De manera que, tanto la prevención primaria, entendida como la etapa preclínica de la demencia, cuanto la prevención secundaria, en la etapa sintomática (deterioro cognitivo), el control intensivo de la HTA y otros factores de riesgo mejora la salud vascular, enlentece la declinación cognitiva y retrasa la aparición de la demencia.

Bibliografía sugerida

1. Launer LJ, Ross GW, Petrovich H y col. Midlife blood pressure and dementia: Honolulu-Asian Aging Study. *Neurobiol Aging* 2000; 21:49-55.
2. Obisesan TO. Hypertension and Cognitive Function. *Clin Geriatr Med* 2009; 25 (2):259-288.
3. Cordonnier C, van der Flier WM. Brain microbleeds and Alzheimer's disease: innocent observation or key player? *Brain* 2011; 134, 335-344.
4. Beason-Held LL, Moghekar A, Zonderman AB y col. Longitudinal Changes in Cerebral Blood Flow in the Older Hypertensive Brain. *Stroke* 2007; 38: 1766-1773.
5. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S y col. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347:1141-1145.
6. Vicario A, Martínez CD, Barreto D, Díaz Casale A, Nicolosi L. Hypertension and Cognitive Decline: Impact on Executive Function. *J Clin Hypertens* 2005; 7: 598-604.
7. Vicario A, Del Sueldo M, Zilberman J, Cerezo G. Cognitive evolution in hypertensive patients: a six-years follow-up. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:1-5
8. Vicario A, Vainstein N, Zilberman J, Cerezo G, Del Sueldo M. Dissociation between Frontal Cognitive Function and the Brain Lesion in Hypertensive Controlled Patients. *J Hypertens* 2010; 28, e-Suppl A, Abstract e-33, 3B-02.
9. Vicario A, Martínez CD, Barreto D, Díaz Casale A, Nicolosi L. Hypertension and Cognitive Decline: Impact on Executive Function. *J Clin Hypertens* 2005; 7: 598-604.
10. Schrijvers EMC, Verhaaren BFJ, Koudstaal PJ y col. Is dementia incidence declining? : Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology* 2012; 78; 1456-1463.
11. Deschaintre Y, Richard F, Leys D, Pasquier F. Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology* 2009; 73: 674-680.