

Artículo de Opinión

El Cerebro: ¿Una “Caja Negra” para los cardiólogos?

The brain: a black box for cardiologists?

Augusto Vicario, Gustavo H Cerezo

Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA). Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 19 de diciembre de 2015

Aceptado el 15 de enero de 2016

Online el 31 de marzo de 2016

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:

Hipertensión arterial
Factores de riesgo
Deterioro cognitivo
Demencia. Alzheimer

Keywords:

Hypertension
Risk factors
Cognitive impairment
Dementia. Alzheimer's disease

RESÚMEN

La demencia de Alzheimer es una enfermedad incurable pero prevenible. Existe una fuerte asociación entre la injuria vascular del cerebro y el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer. La injuria vascular del cerebro es sub-diagnosticada por no ser evaluada. La detección temprana del daño vascular del cerebro a través de la evaluación cognitiva es la mejor estrategia preventiva que permite optimizar nuestra intervención. El adecuado control de los factores de riesgo vascular y en especial la hipertensión arterial podría prevenir un tercio de los casos de Enfermedad de Alzheimer.

The brain: A black box for cardiologists?

ABSTRACT

Alzheimer's disease does not have a cure but it could be prevented. There is a strong association between vascular brain injury and the development of Alzheimer's disease. Vascular brain injury is underdiagnosed because it's not being evaluated. Early detection of vascular brain damage through cognitive assessment is the best preventive strategy to optimize our intervention. Control of modifiable vascular risk factors, especially hypertension, could prevent a third of all cases of Alzheimer's disease.

A principios del siglo pasado (1901) Auguste Deter, una mujer de 50 años, comenzó a manifestar un cuadro de despersonalización, desorientación y cambios progresivos en su conducta obligando a su marido a internarla en el asilo para enfermos mentales y epilépticos de Frankfurt. Alois Alzheimer, médico neurólogo fue quién la asistió durante su internación y evolución. Sus síntomas obedecían, según su entender, a un caso de demencia diferente dada su edad de inicio temprano. En una de las entrevistas médicas la paciente declaró a su médico: “Por así decirlo, he perdido mi yo...”. Seis años después, examinando el cerebro de la paciente fallecida a causa de una “pulmonía”, Alzheimer describió: “...depósitos de una sustancia gomosa [desconocida hasta el momento] que formaba placas diseminadas en toda la corteza cerebral”^[1]. Estas lesiones son consideradas en la actualidad la característica anatómo-patológica de la hoy conocida enfermedad de Alzheimer (EA), una enfermedad

neuro-degenerativa que afecta la corteza cerebral.

Cien años después, investigadores del instituto Max Planck de Neurobiología de Munich, hallaron los referidos preparados histológicos, determinando que además de las lesiones degenerativas descritas por Alois Alzheimer, existían en su cerebro lesiones vasculares ateroscleróticas². Estos hallazgos son de suma importancia, habida cuenta el papel que la enfermedad vascular del cerebro ocupa hoy en el desarrollo y evolución de la EA.

La demencia es un síndrome cuya prevalencia crece con características epidémicas y la EA representa del 60% al 80% de todos los casos. Dentro de 35 años habrá 135 millones de personas que padecerán demencia y el 71% estarán concentradas en los países de medianos y bajos ingresos³. Sí con las limitaciones del caso, extrapolamos estas cifras a la Argentina, en el año 2050 habrá casi 2 millones de personas mayores de 60 años con demencia.

El aumento en la expectativa de vida ha sido la principal causa de ello y en forma indirecta los avances en la medicina cardiovascular han sido responsables. La identificación de los factores de riesgo vascular, el progreso de técnicas que concluyeron en la cirugía de revascularización miocárdica o la angioplastia por catéter con de implantes de *stent*, sumado al desarrollo de nuevos y mejores fármacos, han contribuido con el principal factor de riesgo para desarrollar demencia, la edad avanzada. Según la Organización Mundial de la Salud en la actualidad la expectativa de vida para un hombre de 80 años son 7 años y para una mujer de la misma edad 11 años.

La demencia es por hoy una enfermedad incurable pero prevenible. El complejo aunque destacado papel que en la última década, se otorgaron a los factores de riesgo vascular (hipertensión, diabetes, obesidad, tabaquismo, depresión) y a la enfermedad vascular en la patogénesis de las demencias hace que un tercio de los casos de EA puedan prevenirse⁴. La hipertensión arterial (HTA) es el principal factor de riesgo modificable. La mitad de los Ataques Vasculo-Encefálicos (AVE) pueden ser atribuidos a ella, siendo su severidad un factor determinante. Sin embargo, en las últimas décadas quedó demostrado que, el adecuado tratamiento y control de la HTA, como estrategia preventiva, no queda limitado al AVE y a la demencia pos AVE, sino que expande su campo de acción a las enfermedades neurocognitivas (la demencia vascular y la enfermedad de Alzheimer).

La injuria vascular del cerebro (IVC) (lesiones de sustancia blanca, infartos lacunares o microhemorragias), es subdiagnosticada porque no es evaluada. Es así que, frente a nosotros, el cerebro contenido en la estructura craneal, pareciera comportarse como una "caja negra", a cuya información accedemos solo cuando la catástrofe ha ocurrido, con la intención de decodificar su causa. Este modo de mirar el cerebro dista de las mejores prácticas preventivas, teniendo en cuenta que, un 30% de los pacientes con HTA presentan IVC⁵, que se desarrolla en forma silente durante años causando hipoperfusión cerebral, *stress* metabólico y muerte neuronal. A partir de la segunda o tercera década de la vida, en la cual el cerebro alcanza su máximo desarrollo, comienzan a declinar sus funciones cognitivas. Esta declinación es considerada normal y responde al envejecimiento fisiológico del cerebro. Pero en algunas circunstancias, la función cognitiva decrece en términos anormales en relación directa al incremento de la presión arterial y la IVC. La caída anormal en la función cognitiva, diferencia tres estadios en la enfermedad neurocognitiva; el primero el "*envejecimiento cognitivo normal*", el último la "*demencia*" con pérdida de la funcionalidad y autonomía y, separando ambos el "*deterioro cognitivo*" (DC).

La importancia de identificar el estadio de DC radica en su comportamiento dinámico. Así, nuestra oportuna y adecuada intervención podría frenar su avance, enlentecer su progresión o incluso promover su regresión. En promedio, 5 años antes que aparezca el primer síntoma de demencia, el paciente presenta DC, debido a que el cerebro mucho antes está experimentando daños vasculares (lesiones de la

sustancia blanca hemisférica) y cambios neurodegenerativos (acumulación de β -amiloide) lentos y progresivos. Es decir que, en el mismo período de tiempo y en el mismo órgano la coexistencia de mecanismos neurodegenerativos y vasculares impactan en forma negativa sobre el funcionamiento cognitivo del cerebro.

Tres importantes estudios⁶⁻⁸, con períodos de seguimiento de más de 30 años, han analizado la trayectoria de la presión arterial en el tiempo y su vinculación con la función cognitiva concluyendo que: **a)** la HTA en la edad media precede a la demencia, **b)** la caída de la presión arterial es un predictor del comienzo de la demencia, **c)** la forma de demencia más frecuente es la EA y **d)** el tratamiento antihipertensivo puede modular la trayectoria de la presión arterial y por ende disminuir la prevalencia de demencia. Estas y otras conclusiones condujeron, a la "*Alzheimer's Disease International*", a considerar la HTA y sus consecuencias vasculo-encefálicas, como el factor de riesgo más importante, después de la edad, para las demencias y la EA.

El estudio **ARIC** (*Atherosclerosis Risk in Community Study*)⁹ ha demostrado que la posibilidad de presentar lesiones de sustancia blanca cerebral (desmielinización y aparición de síndromes de desconexión) es elevada en la población hipertensa, más aún si no está tratada o siendo tratada no es controlada. La "carga" y "progresión" de estas lesiones son un factor determinante en el desarrollo y progresión del deterioro cognitivo. Este daño vascular afecta también la barrera hematoencefálica, impidiendo el normal aclaramiento del β -amiloide e incrementando su depósito, tanto a nivel cerebral extraneuronal cuanto a nivel de las arteriolas de la corteza cerebral ("*angiopatía amiloide cerebral*"). La proteína β -amiloide (amiloide β -42) resulta del clivaje anormal (secretasas gamma y beta) de la proteína precursora de amiloide (PPA). Su acumulación cerebral compromete la neurotransmisión (acetilcolina) y desencadena la pérdida neuronal, en tanto su depósito en la pared vascular favorece la ruptura y hemorragia cortical. En resumen, la HTA no tratada o tratada y no controlada produce IVC incrementando la carga de sustancia blanca lesionada, aumentando los depósitos de β -amiloide y condicionando mayor declinación cognitiva.

Si bien la resonancia magnética nuclear de cerebro (**RMNc**) es el método diagnóstico más preciso para identificar la IVC, su uso como *screening* es impensable desde un punto de vista práctico y económico. No obstante, la relación directa entre la IVC y el compromiso cognitivo convierte a la evaluación neuropsicológica en la mejor herramienta para identificar el daño del cerebro en los pacientes hipertensos. Desde 1975, el test Mínimo Examen del Estado Mental (**Mini Mental Test-MMT**) ha sido la herramienta más utilizada y difundida. Permite un *screening* global acerca del estado cognitivo (orientación, atención, memoria, lenguaje, etc.) pero presenta una importante debilidad, no explora las funciones ejecutivas. La flexibilidad mental, la planificación, la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento son algunas de las funciones ejecutivas dependientes de la integridad de los circuitos cortico-subcorticales (entre la

corteza pre-frontal y los ganglios basales) y, precisamente el daño vascular del cerebro “desconecta” tales circuitos al desmielinizar la sustancia blanca. De manera que, el mejor test de *screening* para conocer el estado cognitivo en los pacientes con enfermedad vascular es aquel que pueda evaluar en forma rápida y sencilla las funciones ejecutivas. En nuestra experiencia, el “*test del reloj*” cumple con estas características y dos estudios epidemiológicos realizados en la Argentina dan cuenta de ello. El primero fue el *estudio Corazón Sano-Cognición*¹⁰, realizado en la ciudad de Villa María, Córdoba entre los años 2010-2011. Su objetivo fue conocer el estado cognitivo de la población y su relación con los factores de riesgo vascular. Incluyó 1365 participantes con una edad promedio de $49 \pm 15,6$ años, teniendo el 49,6% más de 7 años de educación. El 39,2% de los hipertensos de la muestra presentaban disfunción ejecutiva en comparación con el 30,7% de los no-hipertensos ($p 0,02$). El segundo estudio, realizado entre agosto del 2013 y noviembre de 2014, en 18 centros cardiológicos de la Argentina, fue el *estudio Corazón-Cerebro*¹¹, cuyo objetivo principal fue conocer la prevalencia de deterioro cognitivo en la población hipertensa. Se enrolaron 1281 pacientes hipertensos con una edad media de $60,2 \pm 13,5$ años y un promedio de educación de $9,9 \pm 5,1$ años. Entre ellos el 22,1% presentaban deterioro de la función cognitiva global evaluada con el Mini-mental test y el 36,2% alteraciones en la función ejecutiva (test del reloj).

La depresión del adulto mayor tiene también su origen en el daño subcortical del cerebro^[12]. La sintomatología neurovegetativa y cognitiva se manifiesta “*pari porsu*” con las emociones negativas (tristeza, desesperanza o anhedonia). Su reconocimiento y tratamiento son capitales dado que la depresión es una de las principales causas de discapacidad, compromiso de la salud y mala adherencia a los tratamientos. Si bien numerosas escalas cumplen con tal objetivo, el *test* de las “*dos preguntas*” tiene, no solo altísima sensibilidad y especificidad, sino que permite ser utilizado en forma rápida y fácil durante la práctica clínica diaria.

Tomando en consideración lo anterior y en concordancia con el *American Heart Association / American Stroke Association Statement*¹³, es que recomendamos el *screening* sistemático del estado cognitivo y anímico de los pacientes vasculares, tanto aquellos con hipertensión arterial como los portadores de otros factores de riesgo vascular o enfermedades vasculares como la insuficiencia cardíaca o fibrilación auricular¹⁴. Y, entendiendo que la aproximación a la problemática de las enfermedades neurocognitivas y vasculares es multidisciplinaria, la evaluación neuropsicológica y la RMNc completarán el diagnóstico¹⁵.

Para la teoría de los sistemas, la “caja negra” es un elemento estudiado desde las entradas que recibe (*input*) y sus salidas (*output*) sin importar su funcionamiento intrínseco. El cerebro no es una “caja negra”, tiene información clara que podemos conocer si estamos decididos a explorarlo. Eric Kandel, premio Nobel de medicina afirma que: “*Todo proceso mental, hasta los procesos psicológicos más complejos, son*

consecuencia de operaciones cerebrales...”. El desconocimiento de la patología cerebral debida a la enfermedad vascular lleva al subdiagnóstico y hace que nuestras intervenciones sean tardías y poco eficientes. La importancia de conocer el *status* cognitivo de un paciente hipertenso radica en la posibilidad de intervenir, optimizando el tratamiento de la hipertensión o controlando otros factores de riesgo que conlleven el avance de la IVC. El **monitoreo periódico de la función cognitiva** debe ser incorporado en nuestra práctica diaria entendiendo que el daño del cerebro como órgano blanco es tan importante como preservar nuestra identidad, “*nuestro yo*”. De este modo, lograremos preservar las capacidades cognitivas que acompañan a los años de vida que conseguimos prolongar. Quedan aún preguntas abiertas por responder, tales como encontrar el mejor período ventana de la enfermedad en el cual actuar o conocer el mejor fármaco antihipertensivo que utilizar. Pero sabemos sí, que el mejor control de la enfermedad vascular, no solo ha disminuido la morbilidad y mortalidad cardio y cerebrovascular sino también, se está traduciendo en una caída en la prevalencia de las demencias a nivel mundial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dahm R. Alzheimer's Discovery. *Current Biology* **2006**; 16 (21): 902-10.
2. Graeber M, Mehraein P. Reanalysis of the first case of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **1999**; 249 (Suppl 3): 10-3.
3. Epidemiology of dementia. In Saxena S and Wortmann M: Dementia. A public health priority. Chapter 2. Publications of the World Health Organization are available on the WHO web site (www.who.int).
4. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol* **2014**; 13: 788-94.
5. Henskens LH, van Oostenbrugger RJ, Kroon AA, et al. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. *J Hypertens* **2009**; 27 (4): 846-53.
6. Skoog I, Lemfelt F, Landahl S, et al. 15-years longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* **1996**; 347 (9009): 1141-5.
7. Stewart R, Xue QL, Masaki K, et al. Change in blood pressure and incident of dementia; a 32-years prospective study. *Hypertension* **2009**; 54 (2): 233-40.
8. Joas E, Bäckman K, Gustafson D, et al. Blood pressure trajectories from mid-life to late life in relation to dementia in women followed for 37 years. *Hypertension* **2012**; 59 (4): 796-801.
9. Liao D, Cooper L, Cai J, et al. Presence and severity of white matter lesions and hypertension its treatment, and its control. The ARIC study. Atherosclerotic Risk in Communities Study. *Stroke* **1996**; 27 (12): 2262-70.
10. Vicario A, del Sueldo M, Fernández RA, et al. Cognition and vascular risk factors: an epidemiological study. *J Hypertension* **2012**; 6: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/783696>. ID 783696.
11. Cerezo GH, Del Sueldo M, Zilberman J, et al. Cognitive status in hypertensive patients. Heart and Brain Study in Argentina. *J Hypertens* **2015**; 33 Suppl 1; e57-8 doi:10.1097/01.hjh.0000467500.67965.ab.
12. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanism linking vascular disease to depression. *Mol Psychiatry* **2013**; 18 (9): 963-74.
13. Gorelik PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contribution to cognitive impairment and dementia. A statement for healthcare professional from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke* **2011**; 42 (9): 2672-713.
14. Vicario A, Cerezo GH, Taragano FE. Guía para la evaluación de trastornos cognitivos en pacientes con enfermedad vascular. *Rev Fed Arg Cardiol* **2013**; 42 (3): on-line. http://www.fac.org.ar/1/revista/13v42n3/exclusivo_online/exclusivo_01/exclusivo_online.pdf