Documento descargado de http://www.revistaalzheimer.com. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato

Hipertensión arterial y enfermedad de Alzheimer

Gabriel Coll de Tuero

Médico de Familia.
Profesor asociado. Departamento de Ciencias Médicas. Universitat de Girona.
Unidad de Investigación. Institut d'Assistència Sanitària. Girona.

Resumen

De todos los factores de riesgo cardiovascular, el más prevalente y más relacionado con la demencia y la enfermedad de Alzheimer (EA) es la hipertensión arterial (HTA). Cada vez se acumulan más evidencias acerca de la asociación entre las cifras elevadas de presión arterial (PA) en la edad media de la vida y la aparición de demencia y EA en las edades más avanzadas. En los estudios longitudinales, la PA en los años anteriores a la aparición de la EA es similar o inferior en los pacientes que desarrollarán la enfermedad respecto a los que no la presentarán, situación que también es así cuando los pacientes han desarrollado EA. La mayoría de los estudios muestran que reducir las cifras de PA aporta beneficios en términos de prevención del deterioro cognitivo y la aparición de demencia y EA. A pesar de la existencia de algunos estudios discordantes, los organismos sanitarios públicos proponen el tratamiento de la HTA sistólica con un grado de evidencia A, nivel 1, como medida para la prevención primaria de la EA. Datos experimentales en modelos animales demuestran posibles vías de acción de diversos fármacos antihipertensivos en la prevención del desarrollo de la EA, estableciendo las bases fisiopatológicas de esta relación, hasta ahora sólo mostrada mediante diversas formas de estudios clínicos.

(Alzheimer. Real Invest Demenc. 2010;45:30-39)

Palabras clave: hipertensión arterial, enfermedad de Alzheimer, fisiopatología, prevención, tratamiento antihipertensivo.

Abstract

Hypertension (HT) is the most prevalent cardiovascular risk factor associated with dementia and Alzheimer's disease (AD). The evidence about the association within high blood pressure (BP) level in the middle age and dementia and Alzheimer's disease incidence in the advanced age, has increased. Longitudinals studies show that in the previous years of onset AD, BP is similar or lower in the patients who develop AD with regard to those who not develop. When patients has developed AD the case is the same that the previous one. Most studies show that BP reduction is beneficious to prevent cognitive impairment, dementia and AD. In spite of some discordants studies, health autorities recommend to treat isolated systolic HT with an «A» evidence degree, level 1, to prevent AD. Animal experimentation prove different ways to act of antihypertensive drugs in the AD prevention and has established the pathophysiological bases in this relation, until now only showed through various clinical studies.

(Alzheimer. Real Invest Demenc. 2010;45:30-39)

Keywords: *hypertension, Alzheimer's disease, pathophysiology, prevention, antihypertensive treatment.*

Recibido para su publicación: 3 de julio de 2009.
Aceptado para su publicación: 8 de octubre de 2009.
Correspondencia: G. Coll de Tuero
E-mail: gcolld@meditex.es

Documento descargado de http://www.revistaalzheimer.com. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato

Introducción

El envejecimiento progresivo de la población es una realidad. En los últimos 50 años se ha triplicado el número de personas mayores de 65 años, y en los próximos 50 años se multiplicará por cinco. El aumento de la esperanza de vida se asocia a un incremento de las enfermedades crónicas como las cardiovasculares, osteomusculares, trastornos metabólicos y neurodegenerativas, entre ellas las distintas formas de demencia. El Registro de Demencias de Girona, en el análisis de los 577 casos de nuevo diagnóstico registrados durante el año 2007, muestra que el 60% de los casos se debieron a la enfermedad de Alzheimer (EA), el 10,7% correspondieron a la demencia mixta (EA + demencia vascular), el 4,7% a la demencia vascular (DV), el 26,6% a otros subtipos de demencia, y el 8,7% a causas no especificadas de demencia[1]. En los países en vías de desarrollo, la prevalencia de EA es similar (60%) a la anterior, mientras que la prevalencia de DV es superior (30%)[2]. La prevalencia de EA se duplica cada 5 años a partir de los 60 años de edad (prevalencia del 1%), y llega hasta el 32% en personas mayores de 85 años. Esta afirmación también es cierta para la incidencia, que pasa del 0,6% entre los 65 y los 69 años de edad al 8,4% en la población mayor de 85 años[3].

La hipertensión arterial (HTA) es, junto con la diabetes, el factor de riesgo cardiovascular (CV) más importante. La HTA es un factor de riesgo muy prevalente en prácticamente todo el mundo; el 45% de la población mundial tiene cifras de presión arterial (PA) sistólica iguales o superiores a 140 mmHg[4]. La prevalencia de la HTA aumenta también con la edad, pasando del 11% en las personas entre 45 y 59 años al 82% en los mayores de 70 años. Aproximadamente el 54% de los accidentes cerebrovasculares y el 47% de los episodios de enfermedad coronaria son atribuibles a la PA, tomando como cifras de referencia los valores superiores a 115 mmHg de PA sistólica[5,6].

Al igual que para la EA, se prevé un incremento importante de la prevalencia de HTA en los próximos años[7] debido a la mayor esperanza de vida y también a la adopción del estilo de vida occidental por parte de los países en vías de desarrollo.

Teniendo en cuenta la gran prevalencia de ambas patologías, tiene una gran trascendencia demostrar una relación causal entre ambas. Las implicaciones que puede tener una intervención temprana sobre la HTA y otros factores de riesgo CV en la incidencia y prevalencia de la EA son de una enorme importancia[8], especialmente si se instauran en etapas tempranas de la vida[9].

El objetivo de esta revisión es valorar la posible relación causal entre la HTA y la EA, mostrar cuáles son los mecanismos fisiopatológicos implicados y qué intervenciones son más efectivas para prevenir la EA.

Hipertensión y deterioro cognitivo

Los resultados de los estudios epidemiológicos que analizan la relación entre la HTA y la EA son controvertidos. A continuación se analizan los distintos estudios en función de las características del diseño de los mismos y de si valoran el efecto de la reducción de la PA sobre los trastornos cognitivos.

Estudios transversales

Los estudios transversales han mostrado resultados discordantes. En 1993, Starr et al.[10] estudian 598 sujetos sanos, no tratados, mayores de 70 años, y encuentran una relación inversa entre la PA sistólica y la puntuación del *Mini-Mental State Examination* (MMSE). Seux et al.[11] valoran la correlación basal entre la PA sistólica y la puntuación del MMSE en la cohorte de 2.252 pacientes del estudio Sys-Eur. La variable con mayor valor predictivo fue el nivel educativo de cada paciente; la PA sistólica tuvo una relación inversa con el MMSE en las mujeres, mientras que esta relación no se observó en los varones. Los datos transversales de la cohorte de Framingham, 213 sujetos entre 55 y 89 años, no mostraron ninguna asociación significativa entre la PA o el tratamiento antihipertensivo y la presencia de trastornos cognitivos[12]. Scherr et al.[13] tampoco encontraron ninguna relación entre la PA y el estado cognitivo en un estudio realizado en 3.809 sujetos de edad igual o superior a los 65 años.

Documento descargado de http://www.revistaalzheimer.com. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato

Estudios	n	Edad (años) basal	Seguimiento (años)	Resultados
Elias	1.702	55-88	12-14	Correlación positiva entre PA y deterioro cognitivo
Launer	3.735	50	20-28	Correlación positiva entre PA y deterioro cognitivo
Yoshikate	828	74	7	Correlación positiva entre PA y DV
Skoog	382	70	9-15	Correlación positiva entre PA y demencia (EA y DV)
Starr	603	> 69	4	Correlación positiva entre PA y deterioro cognitivo
Kilander	999	50	20	Correlación positiva entre PA y deterioro cognitivo
Swan	717	45	25-30	Correlación positiva entre PA y deterioro cognitivo
Tzourio	1.373	59-71	4	Correlación positiva entre PA y deterioro cognitivo
Launer	3.703	50	25	Correlación positiva entre PA y demencia (EA y DV)
Knopman	10.963	47-70	6	Correlación positiva entre PA y deterioro cognitivo
Kivipelto	1.449	53	21	Correlación positiva entre PA y EA
Qiu	1.270	81	4,7	Correlación positiva entre presión de pulso y EA
Reinprecht	186	68	13	Correlación positiva entre PA y deterioro cognitivo
Piguet	377	≥ 75	6	Correlación positiva entre PA y deterioro cognitivo pero no demencia
Whitmer	8.845	40-44	30	Correlación positiva entre PA y demencia
Okumiya	155	78	3	Curva en «J» entre PA y deterioro cognitivo
Glynn	2.068	65-102	6	Curva en «J» entre PA y deterioro cognitivo
Bohannon	4.136	65-105	3	Curva en «J» entre PA y deterioro cognitivo
Euser	378 276	55-84 > 85	11	Curva en «J» entre PA y deterioro cognitivo
Guo	1.736	75-101	3	Correlación negativa entre PA y deterioro cognitivo
Zhu	924	> 75	3	Correlación negativa entre PA y deterioro cognitivo
Verghese	488	79	6,7	Correlación negativa entre PA y EA
Morris	634	> 65	13	Ninguna correlación entre PA y EA
Freitag	2.505	57	5,1	Ninguna correlación entre presión del pulso y EA
Hebert	4.284	≥ 65	3-6	Ninguna correlación entre PA y deterioro cognitivo
Johnson[45]	7.149 mujeres	71	4,5	Ninguna correlación entre PA y demencia

Tabla 1. Estudios longitudinales. Relación entre la presión arterial y el deterioro cognitivo o demencia.

DV: demencia vascular; EA: enfermedad de Alzheimer; PA: presión arterial.
Adaptada de: Duron y Hanon[14].

Estudios longitudinales

En la tabla 1 se muestran los resultados de los distintos estudios longitudinales que han estudiado la relación entre la PA y la aparición de trastornos cognitivos. Los datos más importantes de éstos son[14]: *a)* la mayoría de los estudios muestran que existe una relación directa entre la presencia de HTA en la edad media de la vida y la aparición de trastornos cognitivos o demencia (incluyendo la EA) 15 a 20 años después. Hay ocho estudios que muestran una relación negativa entre la PA y el trastorno cognitivo, o bien no encuentran ninguna relación; *b)* en los pacientes que van a desarrollar una demencia, la PA es similar o inferior a la de aquellos que no la desarrollarán, en los años anteriores a la aparición de la misma; *c)* los pacientes con demencia establecida tienen la PA más baja que la población sin trastorno cognitivo, y *d)* la relación entre

Documento descargado de http://www.revistaalzheimer.com. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato

la PA y los trastornos cognitivos no es lineal. La HTA parece que predispone al deterioro cognitivo y a la aparición de demencia, pero se observa un descenso de la PA en los años anteriores a la aparición del trastorno cognitivo y después de su aparición (curva en «J»).

Estudios observacionales de reducción de la presión arterial

También en este caso los resultados son discordantes. En la tabla 2 se muestran los resultados de los estudios longitudinales realizados en pacientes hipertensos a los que se les han administrado fármacos antihipertensivos[15-23]. En general, los estudios muestran que existe una relación entre el tratamiento antihipertensivo y una menor probabilidad de presentar deterioro cognitivo y demencia, incluyendo la EA. De los nueve trabajos revisados, sólo uno no encuentra ninguna relación entre el tratamiento antihipertensivo y la demencia.

Un trabajo reciente[23] ha demostrado que los fármacos antihipertensivos administrados a pacientes de 75 o menos años de edad reducen el riesgo de incidencia de demencia o EA, mientras que los mayores de 75 años no obtienen ningún beneficio en cuanto a reducción del riesgo de demencia o EA. Otro dato interesante de este estudio es que no encuentra diferencias en cuanto al tipo de antihipertensivo utilizado.

Ensayos clínicos

Existe discordancia entre los ensayos clínicos que han analizado la relación entre el tratamiento antihipertensivo y el trastorno cognitivo. De los siete ensayos clínicos revisados, sólo cuatro notifican resultados positivos[24-30]. Un metaanálisis reciente sobre esta cuestión realizado por la Cochrane Collaboration[31] no encuentra ningún efecto favorable de los distintos fármacos antihipertensivos utilizados en los ensayos incluidos, en términos de incidencia de demencia. Este metaanálisis incluyó 12.091 pacientes de los estudios SHEP[25], Syst-Eur[26] y SCOPE[30], con una edad media de 72,8 años y una PA inicial de 170/84 mmHg. En la

Estudio	n	Edad (años)	Seguimiento (años)	Resultados
Hebert[15]	1.268	≥ 65		Beta-bloqueantes y IECA resultados neutros. Antagonistas del calcio y diuréticos de asa más trastorno cognitivo
Maxwell[16]	205	≥ 65	5	Antagonistas del calcio más trastorno cognitivo. Resto de antihipertensivos, resultados neutros
Guo[17]	1.810	≥ 75	3	Los diuréticos tiazídicos reducen la incidencia de demencia
Tzourio[18]	1.373	59-71	4	Los hipertensos tratados tuvieron una menor incidencia de deterioro cognitivo que los no tratados
Murray[19]	2.212	≥ 65	5	Los hipertensos tratados tuvieron una menor incidencia de deterioro cognitivo que los no tratados
Hanon[20]	1.241	78		Los hipertensos tratados tuvieron una menor prevalencia de deterioro cognitivo que los no tratados. Los mejores resultados se asociaron al uso de antagonistas del calcio
Khachaturian[21]	3.308	≥ 65	2	Los hipertensos tratados tuvieron una menor incidencia de EA. Los mejores resultados se obtuvieron con los diuréticos ahorradores de potasio
Peila[22]	1.294	76,7	12	Los hipertensos tratados durante más tiempo tuvieron una menor incidencia de demencia y de EA. La progresión del deterioro cognitivo fue menor en los hipertensos tratados durante más tiempo
Haag[23]	6.249	68,4	15	El uso de antihipertensivos se asoció a una menor incidencia de demencia y de EA en pacientes de ≤ 75 años. No se observó beneficio en pacientes > 75 años

Tabla 2. Estudios observacionales. Relación entre el tratamiento antihipertensivo y el deterioro cognitivo o demencia.

Documento descargado de http://www.revistaalzheimer.com. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato

Estudio	n	Diferencias PAS/PAD activo-placebo (mmHg)	Fármacos	Seguimiento (años)	Resultados
MRC[24]	2.584	–15,8/5	BB o Diu	4,5	Ningún efecto sobre la incidencia de deterioro cognitivo
SHEP[25]	4.736	–12/4	BB ± Diu	4,5	Ningún efecto sobre la incidencia de demencia
Sys-Eur[26]	2.418	–8,3/3,8	AC ± IECA ± Diu	2	Reducción de la incidencia de demencia (50%)
Sys-Eur 2[27]	2.902	–7/3,2	AC ± IECA ± Diu ± Otros	4	Reducción de la incidencia de demencia (55%)
PROGRESS[28]	6.105	–9/4	IECA	4	Reducción de la incidencia del deterioro cognitivo. Reducción de la incidencia de demencia relacionada con ictus
HOPE[29]	9.297	–3,8/2,8	IECA	4,5	Reducción del deterioro cognitivo relacionado con ictus (41%)
SCOPE[30]	4.964	–3,2/1,6	ARA-II ± Diu	3,7	Ningún efecto sobre la incidencia de demencia
Cochrane Collaboration[31]	12.091	–7,53/3,87	BB ± Diu AC ± IECA ± ARA-II		Ningún efecto sobre la incidencia de demencia o deterioro cognitivo

Tabla 3. Ensayos clínicos. Tratamiento antihipertensivo y deterioro cognitivo o demencia.

AC: antagonistas del calcio; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BB: beta-bloqueantes; Diu: diuréticos; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

tabla 3 se muestran los distintos ensayos clínicos que han abordado esta cuestión.

Hipertensión y enfermedad de Alzheimer

Los resultados de los estudios comentados anteriormente se refieren al deterioro cognitivo y a la demencia sin que se especifique en muchos casos el tipo de demencia. De los estudios longitudinales, existen cuatro estudios con una población estudiada total de 6.784 pacientes, que muestran una relación significativa entre la PA y la EA; mientras que tres estudios con una población estudiada de 3.627 pacientes no muestran ninguna relación entre ambas.

Sólo dos de los estudios observacionales que valoran el efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la demencia y el deterioro cognitivo facilitan datos para la EA[21,22], con un total de 4.602 pacientes incluidos. Ambos estudios muestran una menor incidencia de EA en los pacientes tratados con fármacos antihipertensivos.

Con el nivel de evidencia actual no se puede afirmar con claridad que exista una relación entre la PA y la EA a pesar de que la mayoría de estudios longitudinales apuntan a que dicha relación existe. Hay varias razones por las que la evidencia disponible no es más sólida[31,32]. En primer lugar, existe una heterogeneidad en cuanto al período durante el cual los pacientes han presentado cifras elevadas de PA hasta que se ha evaluado la presencia de demencia o EA. Además, los resultados varían sustancialmente en función del punto de corte utilizado para definir la normalidad de las cifras de PA. Aunque la mayoría de estudios emplearon el MMSE para el diagnóstico del trastorno cognitivo o la demencia, varios estudios utilizaron otras medidas propias, lo cual dificulta la comparación. También se señalan problemas con el seguimiento de los pacientes, especialmente con el número elevado de pacientes perdidos, y, en el caso de ensayos clínicos, el número significativo de sujetos asignados al placebo a los que se administró tratamiento activo. Algún autor[31] propone efectuar nuevos análisis de los datos existen-

Documento descargado de http://www.revistaalzheimer.com. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato

tes utilizando cortes anuales y/o utilizando los datos de los pacientes individuales.

A pesar de todo, según los estudios transversales, longitudinales, observacionales con farmacos antihipertensivos y ensayos clínicos, existe una moderada evidencia para apoyar el tratamiento de la HTA en la edad adulta para prevenir el desarrollo de demencia y de EA en edades más avanzadas.

Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer y su relación con la hipertensión arterial

La HTA puede afectar a la función cognitiva por varios mecanismos y, por este motivo, dificultar el diagnóstico de certeza de las distintas formas de demencia y, específicamente, la EA. Es bien conocido que la HTA se asocia con la enfermedad cerebrovascular, que a su vez se asocia con la demencia. Múltiples infartos cerebrales o un único infarto cerebral situado en un área estratégica pueden ocasionar la demencia. También la afectación de los pequeños vasos cerebrales (infartos lacunares o leucoaraiosis) se asocia al deterioro cognitivo y la demencia. La relación entre la HTA y la EA puede presentarse en forma de demencia mixta (DV + EA) o bien como demencia de tipo EA. En el primer caso, la enfermedad cerebrovascular causante de DV actúa en el contexto de una EA subclínica, que deviene en EA clínicamente detectable (forma mixta)[33]. En el segundo caso, la HTA causa alteraciones neurobiológicas (depósitos de beta-amiloide) que conducen a lesiones cerebrales como la interrupción neuronal, las placas seniles, la atrofia cerebral y, finalmente, la demencia[34]. Especialmente atractiva es la teoría unificada[35], según la cual, la edad y los factores de riesgo CV actúan de forma conjunta para causar afectación de los pequeños vasos cerebrales, disrupción mitocondrial, reducción de la oxidación de la glucosa y reducción en la síntesis de adenosín trifosfato. Todos estos cambios conducen a la leucoaraiosis, muerte neuronal y demencia.

La EA es consecuencia del cúmulo anormal en el cerebro de péptidos beta-amiloides producidos por una cascada de acontecimientos celulares que provocan deterioro cognitivo y EA. En condiciones normales, la proteólisis secuencial del precursor de la proteína amiloide (PPA), una proteína transmembrana, la lleva a cabo la alfa-secretasa sin dejar restos oligoméricos de proteína. Se ha descrito que el fraccionamiento anormal de la PPA es la causa de la producción y la acumulación de beta-amiloide y otros oligómeros proteicos. Se conocen dos modelos que actúan en las formas tempranas de la EA. El primero, ligado a una mutación de la PPA (anomalía del cromosoma 21) que provoca un incremento de la actividad de la beta-secretasa y la producción de sustancia beta-amiloide y oligómeros proteicos[36]. El segundo está ligado a dos genes, la presenilina 1 y la presenilina 2, que provocan un incremento de la actividad de la gamma-secretasa y las mismas consecuencias descritas anteriormente[37]. La proteína beta-amiloide y otros oligómeros solubles de alto peso molecular (OSAPM) se acumulan en el espacio extracelular. Estos depósitos, especialmente los OSAPM, se han asociado en modelos animales[38] con déficit de memoria y aumento de la respuesta inflamatoria local con estrés oxidativo y muerte neuronal. En los modelos animales y en el hombre se observan como placas amiloides en el cerebro.

Sin embargo, las formas tempranas de la EA sólo ocurren en el 6-7% de los casos[39]. Para la EA cuyo inicio es posterior a los 60 años, hasta el momento no se ha encontrado una única mutación genética causal. Probablemente, la mayoría de los casos se deben a una confluencia de factores genéticos (gen de la apolipoproteína E [apo-E] y el gen relacionado con el receptor 1 de la sortilina [SORL-1]) y factores de riesgo adquiridos como la hipertensión, la diabetes y otros todavía no bien definidos.

Existen varios mecanismos posibles mediante los cuales un determinado factor de riesgo puede provocar la acumulación anormal de péptidos beta-amiloides en el cerebro. Primero, modificando la agregación de la proteína beta-amiloide y de los OSAPM y la formación de las placas seniles. Segundo, actuando sobre la enzima de degradación de la insulina (EDI) en la membrana celular. La EDI de la membrana celular tiene un papel importante en la proteólisis adicional de la proteína beta-amiloide y los OSAPM. Se ha des-

Documento descargado de http://www.revistaalzheimer.com. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato

crito que la EDI de la membrana celular, pero no la soluble, tiene una concentración y una actividad reducidas en los pacientes con EA[40]. Tercero, actuando sobre el aclaramiento de los péptidos beta-amiloides desde el cerebro hacia la periferia[41]. En el caso de la hipertensión, se ha postulado que la disfunción endotelial y microvascular propia de esta situación se asocia a un peor aclaramiento de los péptidos beta-amiloides[41,42].

Riesgo de presentar enfermedad de Alzheimer

Está justificado practicar test genéticos para valorar el riesgo de desarrollar EA en los familiares de primer grado (incluyendo primos cercanos y sobrinos) de pacientes con formas tempranas de EA en los que se ha identificado una alteración genética hereditaria autosómica dominante como las descritas anteriormente. No se recomienda el cribado genético en la población general, de apo-E ni SORL-1.

Recientes recomendaciones[39] sobre la valoración y el asesoramiento de los distintos factores de riesgo en la prevención primaria de la EA sólo incluyen con un nivel de evidencia grado A, nivel 1, el tratamiento de la HTA en los pacientes mayores de 60 años, y con niveles de PA sistólica > 160 mmHg. El objetivo debe ser una PA ≤ 140 mmHg. Las recomendaciones sobre otros factores de riesgo CV, como diabetes mellitus, hiperlipidemia o modificaciones del estilo de vida (p. ej., ejercicio físico, consumo moderado de vino, consumo de pescado y reducción de las grasas de la dieta), sólo alcanzan un grado C, nivel 2.

En la tabla 4 se muestra un modelo de regresión logística del riesgo de desarrollar una demencia en los pró-

Factor de riesgo	*Odds ratio* (95%)	Puntuación
Edad (años)		
< 47	1	0
47-53	2,95 (1,26-6,93)	3
> 53	5,82 (2,19-15,4)	4
Educación (años)		
≥ 10	1	0
7-9	2,48 (0,98-6,29)	2
< 6	3,59 (1,45-8,91)	3
PA sistólica (mmHg)		
≤ 140	1	0
> 140	2,20 (1,16-4,16)	2
IMC (kg/m²)		
≤ 30	1	0
> 30	2,29 (1,26-4,17)	2
Colesterol total (mmol/l)		
≤ 6,5	1	0
> 6,5	1,69 (0,95-3,00)	1

Puntuación	Riesgo (IC del 95%)
0-5	1,0 (0,0-2,0)
6-7	1,9 (0,2-3,5)
8-9	4,2 (1,9-6,4)
10-11	7,4 (4,1-10,6)
12-15	16,4 (9,7-23,1)

Tabla 4. Estimación del riesgo de desarrollar demencia en los próximos 20 años.

IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial.
Adaptada de: Patterson et al.[39].

Documento descargado de http://www.revistaalzheimer.com. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato

ximos 20 años que puede resultar útil en la práctica clínica diaria.

Prevención de la enfermedad de Alzheimer y la hipertensión arterial: ¿sólo reducción de la presión arterial o mecanismos alternativos?

Como se ha señalado anteriormente, los datos de los estudios epidemiológicos y ensayos clínicos no concuerdan respecto a la capacidad de prevención del tratamiento de la HTA en la edad media de la vida sobre la EA. Probablemente, la relación entre HTA y EA es demasiado compleja como para que puedan aportar datos definitivos los estudios longitudinales, observacionales y los ensayos clínicos no diseñados especialmente para responder a esta cuestión. Es posible que la reducción de la PA por sí sola, con ser importante, no sea suficiente para prevenir la EA. El estudio SHEP[25] obtuvo la mayor reducción de la PA; sin embargo, no demostró una reducción de la incidencia de demencia, mientras que el Syst-Eur[26,27], el PROGRESS[28] y el HOPE[29], con reducciones de la PA muy inferiores, demostraron una menor incidencia de demencia o deterioro cognitivo. Los fármacos utilizados en estos estudios fueron diuréticos, antagonistas del calcio e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Un artículo reciente[43] ha demostrado que prácticamente todos los grupos de fármacos antihipertensivos son capaces de reducir la acumulación de beta-amiloide, *in vitro*, de manera dependiente de la dosis. Estos fármacos son los siguientes: propranolol, carvedilol, valsartán, losartán, nicardipino, amilorida e hidralazina. De todos estos fármacos, sólo el valsartán y, en menor grado, el losartán redujeron *in vivo*, en modelos animales, la oligomerización de la proteína beta-amiloide y la producción de OSAPM que se asoció con una mejora del rendimiento cognitivo. El valsartán se administró a dosis subclínicas, dos veces inferiores al equivalente humano como antihipertensivo, lo cual apunta que el mecanismo de acción más importante no es el descenso de la PA en sí, sino otras vías.

El valsartán actúa sobre los tres mecanismos básicos señalados anteriormente para modificar la producción y la acumulación de beta-amiloide y OSAPM. Primero, reduciendo la agregación de la proteína beta-amiloide y de los OSAPM y la formación de las placas seniles. Segundo, incrementando la acción proteolítica de la EDI en la membrana celular. Tercero, aumentando el aclaramiento de los péptidos beta-amiloides desde el cerebro hacia la periferia[41] probablemente a través de la mejora en la microcirculación y la función endotelial.

No se conocen los mecanismos de acción de otros fármacos antihipertensivos. Un estudio reciente[44] *postmortem*, realizado en 291 cerebros humanos, demostró que el grupo de pacientes con HTA tratada tenía una presencia significativamente menor de lesiones neuropatológicas de EA (placas seniles y ovillos neurofibrilares) que los normotensos. Los hipertensos no tratados no mostraron diferencias respecto a los normotensos. Estos datos van a favor de que el tratamiento antihipertensivo tiene un efecto protector sobre la aparición de neuropatología propia de la EA y de que esta acción probablemente se deba a mecanismos distintos de la propia reducción de la PA. Serán necesarios más estudios para dilucidar esta cuestión y para valorar si la reducción de la proteína beta-amiloide que producen el resto de fármacos antihipertensivos en modelos animales *in vitro* también se observa *in vivo* en los mismos modelos, y si esta reducción de la proteína beta-amiloide (sin disminución de los OSAPM) se acompaña de mejoría clínica en los test de rendimiento.

Conclusiones

De todos los factores de riesgo CV, el más prevalente y más relacionado con la demencia y la EA es la HTA. Cada vez se acumulan más evidencias acerca de la asociación entre las cifras elevadas de PA en la edad media de la vida y la aparición de demencia y EA en las edades más avanzadas. La mayoría de los estudios demuestran que reducir las cifras de PA aporta beneficios en términos de prevención del deterioro cognitivo y la aparición de demencia y EA. A pesar de algunos estudios

Documento descargado de http://www.revistaalzheimer.com. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato

discordantes, algunos organismos sanitarios públicos proponen el tratamiento de la HTA sistólica con un grado de evidencia A, nivel 1, como medida para la prevención primaria de la EA.

Algunos datos experimentales en modelos animales demuestran posibles vías de acción de diversos fármacos antihipertensivos en la prevención del desarrollo de la EA estableciendo las bases fisiopatológicas de esta relación hasta ahora sólo mostrada mediante diversas formas de estudios clínicos.

Bibliografía

1. Garre-Olmo J, Flaqué M, Gich J, Osuna-Pulido T, Turbau J, Vallmajó N, et al. A clinical registry of dementia based on the principle of epidemiological surveillance. BMC Neurology. 2009;9:5 doi:10.1186/1471-2377-9-5.
2. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, Hall K, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management and risk factors. Lancet Neurol. 2008;7:812-26.
3. Modelo de atención a las personas con enfermedad de Alzheimer. Colección Documentos. Serie Documentos Técnicos n.º 21011. Madrid: Catálogo general de publicaciones oficiales. Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO); 2007.
4. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part 1: Estimates of blood pressure levels. J Hypertens. 2006;24:413-22.
5. Lawes CMM, Van der Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. Lancet. 2008;371:1513-5.
6. Lawes CMM, Van der Hoorn SV, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease, 2000. Part 2: Estimates of attributable burden. J Hypertens. 2006;24:423-30.
7. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005;365:217-23.
8. Scalco MZ, Robert van Reekum R. Prevention of Alzheimer disease. Encouraging evidence. Can Fam Physician. 2006;52:200-7.
9. Borenstein AR, Copenhaver CI, Mortimer JA. Early-life risk factors for Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2006;20:63-72.
10. Starr JM, Whalley LJ, Inch S, Shering PA. Blood pressure and cognitive function in healthy old people. J Am Geriatr Soc. 1993;41:753-6.
11. Seux ML, Thijs L, Forette F, Staessen JA, Birkenhäger WH, Bulpitt CJ, et al. Correlates of cognitive status of old patients with isolated systolic hypertension: the Syst-Eur Vascular Dementia Project. J Hypertens. 1998;16:963-9.
12. Farmer ME, White LR, Abbott RD, Kittner SJ, Kaplan E, Wolz MM, et al. Blood pressure and cognitive performance. The Framingham Study. Am J Epidemiol. 1987;126: 1103-14.
13. Scherr PA, Hebert LE, Smith LA, Evans DA. Relation of blood pressure to cognitive function in the elderly. Am J Epidemiol. 1991;134:1303-15.
14. Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. Vasc Health Risk Manag. 2008;4:363-81.
15. Hebert LE, Scherr PA, Bennett DA, Bienias JL, Wilson RS, Morris MC, et al. Blood pressure and late-life cognitive function change: a biracial longitudinal population study. Neurology. 2004;62:2021-4.
16. Maxwell CJ, Hogan DB, Ebly EM. Calcium-channel blockers and cognitive function in elderly people: results from the Canadian Study of Health and Aging. CMAJ. 1999;161:501-6.
17. Guo Z, Fratiglioni L, Zhu L, Fastbom J, Winblad B, Viitanen M. Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use. Arch Neurol. 1999;56:991-6.
18. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetière P, Alpérovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. Epidemiology of Vascular Aging. Neurology. 1999;53:1948-52.
19. Murray MD, Lane KA, Gao S, Evans RM, Unverzagt FW, Hall KS, et al. Preservation of cognitive function with antihypertensive medications: a longitudinal analysis of a community-based sample of African Americans. Arch Intern Med. 2002;162:2090-6.
20. Hanon O, Pequignot R, Seux ML, Lenoir H, Bune A, Rigaud AS, et al. Relationship between antihypertensive drug therapy and cognitive function in elderly hypertensive patients with memory complaints. J Hypertens. 2006; 24:2101-7.
21. Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, Hayden KM, Skoog I, Norton MC. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. Arch Neurol. 2006;63:686-92.
22. Peila R, White LR, Masaki K, Petrovitch H, Launer LJ. Reducing the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypertension. Stroke. 2006;37:1165-70.
23. Haag MDM, Hofman A, Koudstaal, Breteler MMB, Stricker BHC. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia. Neurology. 2009;72:1727-34.
24. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensi-

Documento descargado de http://www.revistaalzheimer.com. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato

ve treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. BMJ. 1996;312:801-5.

25. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). JAMA. 1991;265:3255-64.
26. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Lancet. 1998; 352:1347-51.
27. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. Arch Intern Med. 2002;162:2046-52.
28. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. Arch Intern Med. 2003;163:1069-75.
29. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. BMJ. 2002;324:699-702.
30. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens. 2003;21:875-86.
31. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Efectos de la reducción de la presión arterial sobre el desarrollo de deterioro cognitivo y demencia en pacientes sin enfermedad cerebrovascular previa manifiesta (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008. Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, Reino Unido: John Wiley & Sons, Ltd.)
32. Purnell C, Gao S, Callahan CM, Hendrie HC. Cardiovascular risk factors and incident Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2009;23:1-10.
33. 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. 1997;277:813-7.
34. Petrovich H, White LR, Izmirilian G, Ross GW, Havlik RJ, Markesbery W, et al. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Neurobiol Aging. 2000;21:57-62.
35. Paglieri C, Bisbocci D, Caserta M, Rabbia F, Bertello C, Canadé A, et al. Hypertension and cognitive function. Clin Exp Hypertens. 2008;30:701-10.
36. Busciglio J, Gabuzda DH, Matsudaira P, Yankner BA. Generation of beta-amiloid in the secretory pathway in neoronal and non-neuronal cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90:2092-6.
37. Esch FS, Keim PS, Beattie EC, Blacher RW, Culwell AR, Oltersdorf T, et al. Cleavage of amyloid beta peptide during constitutive processing of its precursor. Science. 1990;248:1122-4.
38. Lesné S, Koh MT, Kotilinek L, Kayed R, Glabe CG, Yang A, et al. A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory. Nature. 2006;440:352-7.
39. Patterson C, Feighter JW, Garcia A, Hsiung R, MacKnight C, Sadovnick D. Diagnosis and treatment of dementia. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. CMAJ. 2008;178:548-56.
40. Zhao Z. Insulin degrading enzyme activity selectively decreases in the hippocampal formation of cases at high risk to develop Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2007;28:824-30.
41. Zlokovic BV. Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. Trends Neurosci. 2005;28:202-8.
42. Knopman DS. Hypertension and late-life dementia. A real link? Neurology. 2009;72:1716-7.
43. Wang J, Ho L, Chen L, Zhao Z, Zhao W, Qian X, et al. Valsartan lowers brain β-amyloid protein levels and improves spatial learning in a mouse model of Alzheimer disease. J Clin Invest. 2007;117:3393-402.
44. Hoffman LB, Schmeidler J, Lesser GT, Beeri MS, Purohit DP, Grossman HT, et al. Less Alzheimer disease neuropathology in medicated hypertensive than non-hypertensive persons. Neurology. 2009;72;1720-8.
45. Johnson KC, Margolis KL, Espeland MA, Colenda CC, Fillit H, Manson JE. A prospective study of the effect of hypertension and baseline blood pressure on cognitive decline and dementia in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study. J Am Geriatr Soc. 2008;56:1449-58.