

Impacto de los factores de riesgo cardiovascular en el desarrollo de deterioro cognitivo

Ciclo de Metodología Científica II – 2020
Facultad de Medicina
Hospital Maciel
Departamento de Montevideo
Monografía de estudiantes - Grupo 77

Br. Agustina Campaña
Br. Camila Gorriarán
Br. Lorena Irigaray
Br. Venecia Lamaita
Br. Yamila Rodríguez
Br. Lucía Romero

Orientadoras:
Prof. Adjunta de Clínica Médica 3 Dra. Paola Spósito
Prof. Adjunta de Clínica Médica 3 Dra. Valentina Más
Prof. Asistente UDA Florida Dra. Arianel Bruno

Índice de contenidos

Página

Resumen.....	3
Introducción.....	5
Marco teórico.....	6
Objetivos.....	10
Metodología.....	11
Resultados.....	12
Discusión.....	16
Conclusiones y perspectivas.....	18
Referencias.....	19
Anexo.....	21

Resumen

Los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) han demostrado tener una correlación positiva en el desarrollo del deterioro cognitivo (DC). El factor de riesgo que ha demostrado mayor impacto en esta enfermedad es la hipertensión arterial (HTA). Si se interviene de forma precoz en la prevención, detección y tratamiento oportuno de los FRCV es posible disminuir la prevalencia del DC y de esta manera enlentecer su eventual evolución a estadios más avanzados como la demencia. Este trabajo tiene como objetivo conocer la presencia de asociación entre los FRCV y la incidencia de DC en sus diferentes variedades. Se realizó una revisión bibliográfica de estudios prospectivos, en PubMed en línea, relacionando los diferentes FRCV e incidencia del DC, en los últimos diez años.

Resultados: Se recuperaron 20 estudios, de los cuales 6 desarrollaron demencia no tipificada, 4 DC, 8 demencia y enfermedad de Alzheimer (EA) simultáneamente, 2 demencia y DC siendo 1 deterioro cognitivo leve (DCL). Se destaca que ningún estudio evidenció EA como única enfermedad. En relación a la variable independiente (FRCV), 6 estudios analizaron más de un FRCV. 14 estudios presentaban 1 FRCV, específicamente 3 HTA, 4 Diabetes Mellitus (DM), 4 dislipemia, 1 fibrilación auricular (FA), 1 hormona estimulante de tiroides (TSH), y 1 albuminuria/creatininuria (UACR).

Conclusión: En este estudio se evidencia un aumento de la incidencia de DC en relación a los FRCV, en sus diferentes formas de presentación desde DCL hasta demencia.

Palabras clave: enfermedades cardiovasculares, trastornos neurocognitivos, riesgo, incidencia, estudios prospectivos.

Summary

Cardiovascular risk factors (CVRF) have been shown to have a positive correlation in the development of cognitive impairment (CI). Arterial Hypertension (HTN) has the greatest impact on this disease. The prevalence of neurocognitive disorders could be reduced and even slow down the evolution to dementia, by prevention, detection and timely treatment of CVRF. The aim of this study is to evaluate the incidence of CVRF in the development of different varieties of CD. We carried out a bibliographic review of prospective Pubmed online studies, relating neurocognitive disease incidence with cardiovascular risk factors, in the last ten years.

Results: 20 studies were collected, of which 6 developed non-typified dementia, 4 CI, 8 dementia and Alzheimer's disease (AD) simultaneously, 2 dementia and CI, 1 being mild cognitive impairment (MCI). It stands out that no study evidenced AD as the only disease. Regarding the independent variable (CVRF), 6 studies included more than one CVRF. 14

studies presented only 1 CVRF, specifically 3 HT, 4 Diabetes Mellitus, 4 dyslipidemia, 1 atrial fibrillation, 1 thyroid stimulating hormone (TSH), and 1 albuminuria / creatininuria (UACR).

Conclusion: This study shows an increase in the incidence of CD in relation to CVRF, in its different forms of presentation from MCI to dementia.

Key Words: Cardiovascular Diseases, neurocognitive disorders, risk, incidence, prospective studies.

Introducción

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) son un grupo de afecciones que incluyen a las patologías cardiovasculares, cáncer, DM y enfermedades pulmonares crónicas. Constituye la principal causa de morbilidad en Uruguay, representando el 78% de la carga global de enfermedad.⁽¹⁾ Se destaca que el aumento de la morbilidad está directamente relacionado con el envejecimiento poblacional y con los FRCV (HTA, dislipemia, DM, tabaquismo, obesidad, sedentarismo).

A nivel mundial, la esperanza de vida al nacer ha aumentado 20 años desde 1950. Se estima para el 2050 que 21% de la población mundial será mayor de 60 años. Sin embargo, el mayor impacto se va a centrar en personas mayores de 80 años pasando de 70 millones en el 2000 a más de 350 millones en el 2050.⁽²⁾ De la región, Uruguay es el país más envejecido. Datos del censo del 2011 revelan que el 14% de la población uruguaya, son personas mayores de 65 años. Esta longevidad en Uruguay se caracteriza por feminización de la vejez, 140 mujeres adultas por cada 100 hombres. El 31,2% de los adultos mayores de 65 años viven solos mientras que el 29,5% viven con una pareja adulta mayor, 95% residen en zonas urbanas. Se espera un aumento en adultos mayores de 80 años para el 2025.⁽²⁾

Dado que el rango etario predominante está envejecido y se encuentra asociado a diversas comorbilidades, surge la necesidad de estudiar la disfunción cognitiva como una de las ECNT con gran impacto en la calidad de vida no solo de la persona que sufre la enfermedad sino también de la familia.

Marco teórico

I- Factores de riesgo Cardiovasculares

Los FRCV se clasifican en modificables y no modificables. Los no modificables, son aquellos innatos al individuo, es decir, que nace con ellos y lo acompaña toda la vida; estos son: sexo, edad, raza, factores genéticos e historia familiar. Los modificables son aquellos en los que una conducta activa por parte de la persona puede reducir e incluso prevenir el riesgo cardiovascular, estos son HTA, DM, tabaquismo, obesidad, sedentarismo, dislipemia, alimentación no saludable, estrés.

La Sociedad Europea de Cardiología define, desde 2018, a la HTA como un nivel de presión arterial (PA) en el cual los beneficios del tratamiento (ya sea intervenciones en el estilo de vida o tratamiento farmacológico) sobrepasan claramente sus riesgos. Se determina mediante cifras presión arterial sistólica (PAS) mayor o igual a 140 mmHg, o una presión arterial diastólica (PAD) mayor o igual a 90 mmHg medidas en consulta. ⁽³⁾

En relación a los otros factores de riesgo modificables, la DM, según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud y la American Diabetes Association se diagnostica por glucemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dL, glucemia 2 hs post carga mayor o igual a 200 mg/dL y/o hemoglobina glicosilada mayor o igual a 6,5 mg/dL. ⁽⁴⁾

El índice de masa corporal (IMC) entre 18,5-24,9 indica normopeso, 25-29,9 sobrepeso, y mayor a 30 obesidad. En relación a la presencia de dislipemia, la misma se define como colesterol total (CT) en sangre mayor o igual a 200mg/dL, colesterol LDL (LDLc) mayor o igual 100 mg/dL, colesterol HDL (HDLc) menor a 40 mg/dL en hombres y menor a 50 mg/dL en mujeres, triglicéridos (TGL) mayor a 150 mg/dL.

Se ha visto un aumento en la prevalencia de los FRCV a nivel nacional, sobre todo de la HTA, DM, sobrepeso/obesidad, ocurriendo una disminución de la prevalencia en el consumo de tabaco debido a medidas implementadas por el Estado, además de un descenso no concluyente de la colesterolemia en relación al aumento de sobrepeso/obesidad.

Los FRCV son predictores del DC debido a las alteraciones vasculares que producen, destacando que la presencia de más de un factor aumenta el riesgo de desarrollar demencia.

Específicamente se subraya a la HTA como el FRCV de mayor peso en la incidencia de DCL. La misma es una enfermedad altamente prevalente en Latinoamérica con cifras que varían desde 26 a 42%.⁽⁵⁾

II- Deterioro cognitivo

El DC se caracteriza clínicamente por alteración parcial o total de las funciones intelectuales: memoria, juicio, orientación, entre otras, adquirido a lo largo de la vida. Dentro de esta entidad existen diferentes grados de alteración cognitiva, desde un DCL hasta demencia franca, entendiéndose por ésta EA u otro tipo de demencia. Al ser una patología que se presenta mayoritariamente en la tercera edad es frecuente que asocie alteraciones metabólicas, depresión, alteración del estado de ánimo, enfermedades tumorales y vasculares-cerebrales.⁽⁶⁾

El DCL, estado intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia, se presenta como alteración de la función cognitiva con nula o muy poca afectación del funcionamiento ejecutivo, lo que lleva en muchos casos a que esté subdiagnosticada. Pueden existir sutiles dificultades en el rendimiento en las actividades de la vida diaria más complejas, como el manejo de las finanzas personales, que anteceden en algunos años al diagnóstico de “demencia”. Según presente o no trastornos de memoria, el déficit será catalogado como de tipo amnésico o no amnésico.⁽⁷⁾

La prevalencia en la población de ancianos oscila entre 3 y 19%.⁽⁷⁾ Esto es debido a que en los últimos años se ha visto un aumento en la esperanza de vida a nivel mundial y un descenso de la mortalidad. La tasa de incidencia del DCL es de 7,5 cada 1000 habitantes por año, incrementándose con la edad. Presenta un riesgo de desarrollar demencia de un 11 a 33% al cabo de dos años, siendo estos datos muy variables según diferentes cohortes y áreas geográficas.⁽⁸⁾

La demencia es una enfermedad crónica que genera dependencia en el adulto mayor. La misma implica un síndrome clínico, caracterizado por presentar un comienzo insidioso y una evolución progresiva. La manifestación clínica de cualquier demencia se expresa a través de alteraciones de las funciones cognitivas o de alta integración. Dentro de los diversos síntomas el más prevalente es el trastorno de la memoria.⁽⁸⁾

Si bien la etiología es desconocida, los factores de riesgo asociados son la edad, el bajo nivel cultural y los ictus. El riesgo cardiovascular agrava el curso de la demencia y, en la mediana edad, el factor más deletéreo es la HTA y posteriormente, la DM.⁽⁹⁾

En cuanto a su prevalencia, un 11% de los mayores de 65 años presentan demencia, y 50% de las personas de más de 85 años presenta un síndrome demencial. ⁽¹⁰⁾

III- Enfermedad de Alzheimer

La EA es una enfermedad neurodegenerativa que afecta la corteza cerebral, es la forma más común de demencia (60 a 80 % de todos los casos) aumentando su incidencia con la edad. ⁽¹¹⁾ Es una enfermedad que actualmente no tiene cura, sin embargo existen tratamientos que si bien no pueden detener el avance de la enfermedad, pueden enlentecer por un tiempo el empeoramiento de los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes que lo padecen. ⁽¹²⁾

Se caracteriza por presentar trastornos de memoria, los cuales presentan un inicio insidioso y evolucionan de forma progresiva. A medida que la enfermedad progresa se comprometen otras funciones cognitivas, lo cual repercute en la vida diaria del paciente, generando invalidez social y dependencia. ⁽⁸⁾

Las personas con EA viven un promedio de 8 años después de que los síntomas se vuelven evidentes, pero la supervivencia puede oscilar entre 4 y 20 años, dependiendo de la edad y otras afecciones de salud. ⁽¹²⁾

Diversos factores, ya sean de riesgo o protectores, están implicados en el desarrollo de esta enfermedad, destacándose a la edad como factor de mayor peso para el desarrollo de EA. Los factores protectores que disminuyen la progresión de enfermedad son aquellos asociados al control de los FRCV como son la HTA, DM y el estilo de vida. ⁽⁸⁾

Se estima que 5,8 millones de estadounidenses de 65 años o más viven con demencia de tipo Alzheimer en 2020 y 80% tiene más de 75 años. Personas menores de 65 años también pueden desarrollar la demencia de tipo Alzheimer, pero es mucho menos común y la prevalencia es incierta. ⁽¹³⁾

En Uruguay unas 50.000 personas padecen Alzheimer y se estima que esa cifra ascenderá a 112.000 en 30 años. En este país no se han desarrollado políticas públicas con enfoque en la valoración y prevención del impacto social de las demencias y EA. Si bien se han creado pruebas de screening para el DC, el MSP no ha elaborado ninguna normativa que aborde este tipo de patologías de forma integral. ⁽²⁾

IV- Deterioro cognitivo y Factores de riesgo Cardiovascular

Para disminuir la prevalencia del DC y enlentecer, retrasar o hasta revertir la evolución a demencia deberán tratarse factores de riesgo modificables y promover los factores protectores implicados en su patogenia.

Este trabajo se enfoca en el DC por tratarse de una patología subdiagnosticada en la edad media de la vida. La queja cognitiva en la mayoría de los casos es interpretada como inherente al envejecimiento, determinando un importante retraso diagnóstico.

El impacto de la HTA, así como otros FRCV, en el desarrollo de DC ha sido sujeto de varios estudios en las últimas décadas.

Objetivo general

Estudiar la asociación entre diferentes FRCV y la incidencia del DC.

Objetivos específicos

1. Describir las formas de presentación clínica del daño cognitivo en los estudios analizados.
2. Estimar qué FRCV son más frecuentes en el desarrollo de deterioro cognitivo

Metodología de búsqueda

Se realizó una revisión de la literatura científica de estudios prospectivos, en línea, en PubMed, incluyendo artículos de los últimos diez años que se obtuvieron bajo la búsqueda:

- Cardiovascular Diseases [Mesh] AND neurocognitive disorders [Mesh] AND risk [Mesh] AND incidence [Mesh] AND prospective studies [Mesh]

Se obtuvo un número total de 73 artículos. Se excluyeron estudios acerca de delirio, enfermedad de Parkinson, tartamudez neurogénica, fragilidad, síndromes geriátricos, pacientes con ACV previos, y aquellos que no describen FRCV definidos previamente (β -alanina sérica, troponina T, péptido natriurético auricular, proteína ácida fibrilar glial, hipoglicemia, insuficiencia cardíaca, Prosomatostatina N-terminal, hipotensión ortostática, infección por citomegalovirus, determinantes genéticos de la mortalidad, dolor y riesgo de discapacidad funcional, consumo de té verde, signos retinianos microvasculares, cirugías u hospitalización al momento del estudio), así como estudios en los cuales el resultado no estaba expresado cuantitativamente, vivían en medio rural, estudios transversales o aquellos que relacionan factores protectores para demencia en pacientes jóvenes.

El número final fue de 20 estudios, fuente secundaria de información. La variable independiente son los FRCV y la variable dependiente el DC.

Resultados

Se recuperaron 20 estudios que se resumen en la tabla 1, de los cuales 6 estudios desarrollaron demencia no tipificada, 4 DC, 8 demencia y EA simultáneamente, 2 demencia y DC siendo 1 DCL. Se destaca que ningún estudio evidenció EA como única enfermedad.

En relación a la variable independiente, 6 estudios analizaron más de un FRCV. 14 estudios presentaban 1 FRCV, específicamente 3 HTA, 4 DM, 4 dislipemia, 1 FA, 1 TSH, y 1 UACR.

El resumen de la evidencia se adjunta en tabla 2 (ANEXO)

Tabla 1: Distribución de estudios por diagnóstico según FRCV, Nov. 2020.

DIAGNÓSTICO	FACTORES DE RIESGO					
	HTA	DM	Dislipemia	Otros*	>1 FRCV**	Total
Demencia	0	1	0	2	3	6
Deterioro cognitivo	2	0	1	0	1	4
Demencia y EA	1	2	3	1	1	8
DC y Demencia	0	1	0	0	1	2
TOTAL	3	4	4	3	6	20

*Otros: FA, TSH, UACR.

**>1 FRCV: HTA, DM, dislipemia, tabaquismo, sobrepeso/obesidad

En 6 estudios el outcome primario (resultado) fue el desarrollo de Demencia no tipificada, encontrándose Índices de Riesgo (HR) de 1,04 (Rotterdam, 1997-2013) hasta un HR de 2,55 (Corea del Sur, 2008-2012) con intervalos de confianza del 95% y significancia estadística demostrada. 4 de estos estudios incluyen poblaciones a partir de los 40 años de edad, mientras que 2 de ellos eran mayores de 60 años. Con respecto a los FRCV asociados 3 de los estudios tienen asociación con múltiples factores, 1 FA y 1 TSH, y otro solo con DM. (Gráfico 1)

Cuatro estudios tuvieron al DC como outcome primario, con HR de 1,128 (San Pablo, 2009-2011) hasta de HR 4,6 (Estados Unidos, 2003-2007) con un intervalo de confianza del 95% y

significancia estadística demostrada. De los 4, 3 de ellos comprenden el estudio de poblaciones mayores a 40 años, mientras que el restante abarcaba un amplio rango de 24-81 años de edad. Con respecto a los FRCV, 2 estudios asocian solamente HTA, 1 dislipemia y 1 tiene asociación con múltiples factores. (Gráfico 2)

La Demencia y EA fue el resultado final de 8 estudios, con HR desde 1,11 para Demencia y 1,13 para EA (Francia, 1999-2001) hasta un HR 7,26 (Japón, 1988-2005) con un intervalo de confianza del 95% y significancia estadística demostrada. De los 8, 3 de ellos comprenden el estudio de poblaciones mayores a 60 años, 4 mayores de 65 años, 1 mayores de 85 años de edad. Respecto a los FRCV, 3 estudios asociaron dislipemia como único factor, 2 DM, 1 HTA, 1 tiene asociación con múltiples factores, y el estudio restante tiene asociación UACR. (Gráfico 3)

Dos estudios analizaron DC y Demencia con HR desde 1,23 (Estados Unidos, 2016-2017) hasta un HR 1,96 (Sacramento, 1998-1999) con un intervalo de confianza del 95% y significancia estadística demostrada. De los 2 estudios, 1 comprende el estudio de poblaciones entre 66-90 años y el otro entre 60-101 años de edad. Respecto a los FRCV, 1 estudio asociaba solamente DM y el otro tiene asociación con múltiples factores. (Gráfico 4).

Gráfico 1: Distribución de estudios por resultado de Demencia según factores de riesgo cardiovasculares, Noviembre 2020.

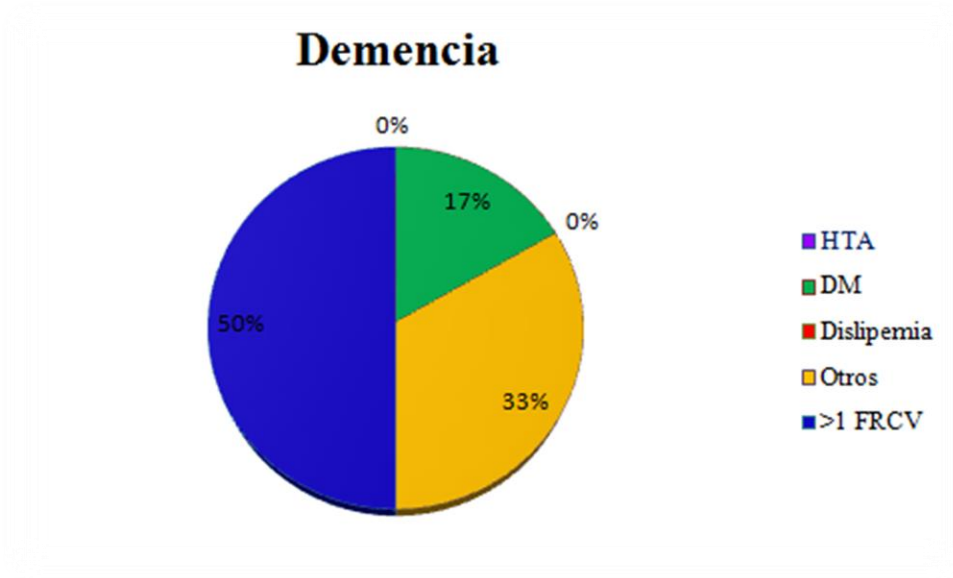


Gráfico 2: Distribución de estudios por resultado de Deterioro cognitivo según factores de riesgo cardiovasculares, Noviembre 2020.

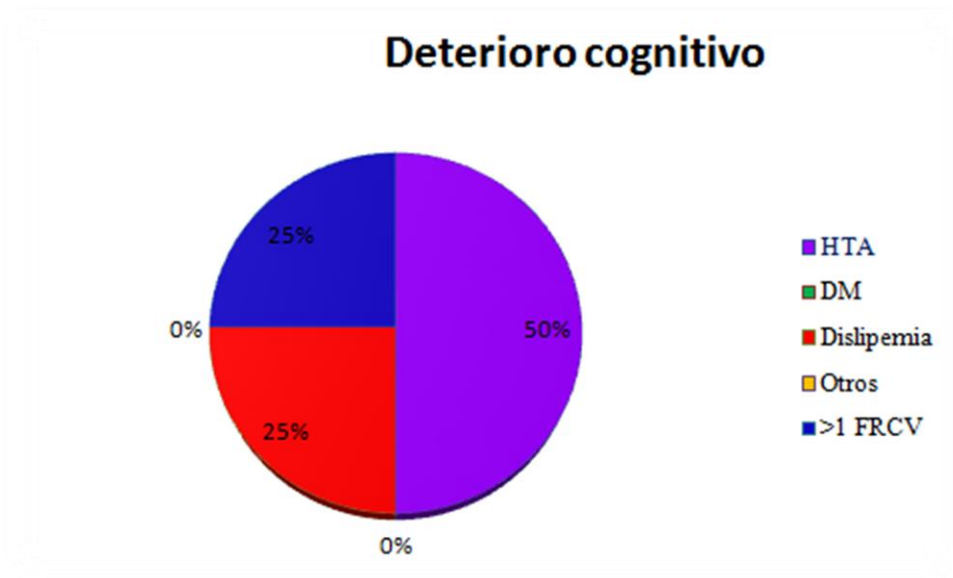


Gráfico 3: Distribución de estudios por resultado de Demencia y Enfermedad de Alzheimer según factores de riesgo cardiovasculares, Noviembre 2020.

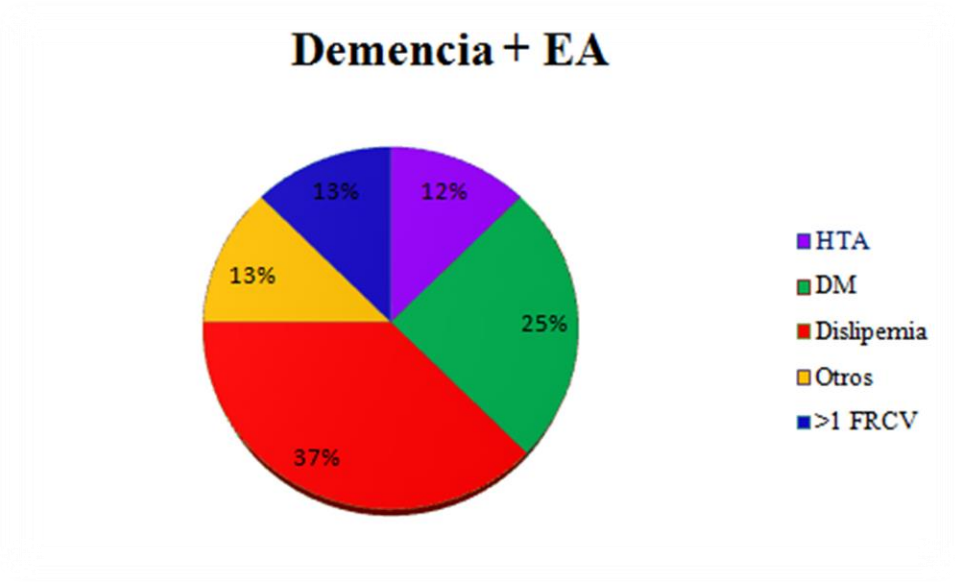
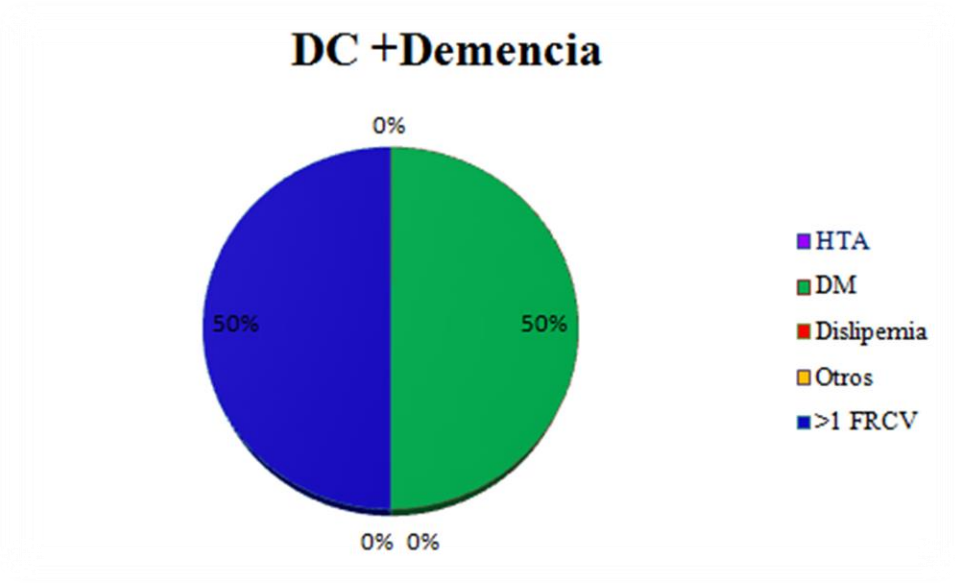


Gráfico 4: Distribución de estudios por resultado de Demencia y Deterioro Cognitivo según factores de riesgo cardiovasculares, Noviembre 2020.



Discusión

Los estudios analizados presentaban diferencias en las características poblacionales y amplia variabilidad en los resultados.

En el estudio realizado en Rotterdam(1997-2013), si bien fue estadísticamente significativo, se observó una diferencia menor respecto al estudio realizado en Corea del Sur (2008-2012), para el desarrollo de Demencia. Esto podría deberse a múltiples factores: la diferencia del tamaño muestral de los estudios, al período en el cual se realizaron, lugar geográfico y características de las etnias, características del estilo de vida, entre ellas la alimentación, ejercicio físico, estrés, etc.

En relación a lo analizado para el desarrollo de DC, se encontró una notoria diferencia en cuanto al HR del estudio realizado en Estados Unidos (2003-2007) respecto al estudio de San Pablo (2009-2011). Esta diferencia puede atribuirse sobre todo el tamaño muestral (17761 vs. 200) y al lugar geográfico.

Respecto al desarrollo de Demencia y EA, en los estudios realizados en Japón (1988-2005) y en Francia (1999-2001), se observó una amplia diferencia en sus HR (7,26 vs. 1,13 respectivamente). Podría plantearse esta disimilitud sobre todo al período de seguimiento el cual fueron 17 años para el estudio en Japón vs. 2 años para el estudio en Francia. El estudio realizado en Sacramento (1998-1999) demostró un HR de 1,96 respecto a un HR de 1,23 realizado en Estados Unidos (2016-2017) para el desarrollo de Deterioro cognitivo y Demencia. La diferencia de sus HR es baja, esto podría deberse a que no se observan diferencias en cuanto al periodo de seguimiento, al tamaño muestral y al rango etario analizado.

En general, la mayoría de las patologías neurocognitivas asocian más de un FRCV, siendo los mismos HTA, DM, dislipemia, tabaquismo, sobrepeso/obesidad. En relación a la evidencia descrita hasta ahora, que subrayaba a la HTA como el FRCV con mayor importancia en el desarrollo de DC, los hallazgos más consistentes demuestran que la gran mayoría de los estudios presentan >1 FRCV asociados. Esto puede traducirse como consecuencia que en los estudios revisados, la población etaria se centraba en edades mayores a los 50 años, propensa a presentar más de una comorbilidad asociada.

Respecto a la Tabla 1, en la categoría “otros factores de riesgo”, se desglosa la FA, un valor de UACR mayor o igual a 30 mg/g y valores de tiroxina libre elevados (T4L), que si bien estas

variables no son los FRCV más prevalentes, inciden independientemente en el desarrollo de demencia.

El estudio “Asociación de hipertrofia ventricular izquierda con deterioro cognitivo y riesgo de demencia a lo largo de 20 años: el riesgo de aterosclerosis en comunidades: estudio neurocognitivo (ARIC-NCS)”, Estados Unidos (1989-2013) demuestra que el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) se ve influenciada directamente con cifras altas de PA, por lo tanto la sinergia de estas patologías aumenta el riesgo de desarrollar demencia.

Conclusiones y perspectiva

En este estudio se evidencia un aumento de la incidencia de DC en relación a los FRCV, en sus diferentes formas de presentación desde DCL hasta demencia, destacando que los criterios para sus respectivos diagnósticos varían según cada trabajo. Esto es acorde a lo conocido hasta el momento, reconociendo que la presencia de más de un FRCV se asocia a mayor riesgo de deterioro cognitivo.

El análisis realizado desde un determinado FRCV y el desarrollo de las distintas formas de manifestación de DC presenta grandes limitaciones metodológicas, dejando de lado la posibilidad de estimar el impacto de cada uno de éstos en particular.

Las limitaciones de este trabajo fueron: el número pequeño de estudios incluidos (muestra no representativa), las diferencias metodológicas en cada trabajo y en la definición de variables principalmente las referidas a los distintos tipos de DC.

La realización de estudios nacionales de prevalencia de DC, y de asociación con FRCV son fundamentales para desarrollar políticas de prevención. La confección de trabajos que valoren el impacto del tratamiento oportuno de cada FRCV y el “peso” en la incidencia del DC pueden contribuir a modificar la historia natural del mismo.

Para mejorar el nivel de evidencia científica se plantea realizar a futuro, en un período de tiempo mayor y logrando una muestra representativa, una revisión sistemática o incluso un metanálisis para relacionar cada fenotipo de DC con los FRCV.

Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud Pública. Morbilidad por Enfermedades No Transmisibles. 2019; Available from: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/morbilidad-enfermedades-transmisibles-uruguay-diciembre-2019>
2. AUDAS (Asociación Uruguaya de Alzheimer y Similares). Plan Nacional de Demencias para la República Oriental del Uruguay. Propuesta de políticas públicas para promover y garantizar los Derechos Humanos de las personas con demencia y sus familiares en el país. 2016;1–25. Available from: https://www.audas.org.uy/06_Informacion/AUDAS_Plan_Nacional_Demencias-Presentacion_Publica.pdf
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Vol. 39, European Heart Journal. 2018. 3021–3104 p.
4. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. Guía de práctica clínica de la ESC sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes. Rev Española Cardiol. 2014;67(2):136.e1-136.e56.
5. Dres A, Tabares F, Spósito P, Llorens M. Hipertensión arterial y trastornos cognitivos. (9):1–6.
6. Vega Alonso T, Miralles Espí M, Mangas Reina JM, Castrillejo Pérez D, Rivas Pérez AI, Gil Costa M, et al. Prevalence of cognitive impairment in Spain: The Gómez de Caso study in health sentinel networks. Neurología [Internet]. 2018;33(8):491–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2016.10.002>
7. Bocchino S, Aquines C (Comp. .Demencia. In: Schelemberg F, editor. Temas de Psiquiatría Manual de Psiquiatría para médicos. Oficina de. Montevideo: Oficina del Libro-FEFMUR; 2013. p. 107–34.
8. Fontán L. La Enfermedad de Alzheimer: elementos para el diagnóstico y manejo clínico en el consultorio. Biomedicina. 2012;7(1):34–43.

9. De Moya EAF. The basics of imaging dementia. *Radiologia*. 2010;52(1):4–17.
10. Publica MS. Recomendaciones para el Abordaje Integral de la Demencia 2015. 2015;
11. Vicario A, Cerezo GH. El Cerebro: ¿Una “Caja Negra” para los cardiólogos? *Rev la Fed Argentina Cardiol*. 2016;45(1):5–7.
12. ¿Qué es el Alzheimer? | Español | Alzheimer’s Association [Internet]. Available from: <https://www.alz.org/alzheimer-demencia/que-es-la-enfermedad-de-alzheimer>
13. Alzheimer’s Association. Alzheimer’s Association 2020 Facts and Figures Report. Alzheimer’s Assoc [Internet]. 2020;1. Available from: https://www.alz.org/alzheimers-dementia/facts-figures%0Ahttps://alz.org/alzheimers-dementia/facts-figures%0Ahttps://www.alz.org/alzheimers-dementia/facts-figures%0Ahttps://www.alz.org/media/Documents/alzheimers-facts-and-figures_1.pdf

Anexo

Tabla 2: Referencias bibliográficas obtenidas a través de Pubmed, pertenecientes a estudios longitudinales prospectivos de cohorte, sobre la asociación entre diferentes FRCV y la incidencia del deterioro cognitivo.

Referencia	N° pacientes	Período	Diagnóstico	FRCV	Medida de asociación
Carrington R. Wendell, et al	364	1958	Demencia, EA	Edad, sexo, raza, educación, HTA, dislipemia, aterosclerosis carotídea, DM, TQ	HR riesgo > 2,5 veces mayor de demencia y EA, riesgo 2,0 veces mayor de demencia entre los individuos con placa bilateral.
Adina Zeki Al Hazzouri, et al.	1116	1998-1999	DC, demencia	Edad, HTA, CT, LDL, TQ, obesidad y DM	HR Edad HR 1,2 (1,08-1,16) HTA 1,01(1,00-1,03) DM 1,96 (1,18-3,25)
Sascha Dublin, et al	3045	1994-2008	Demencia, EA	DM, HTA, TQ, FA	FA: Demencia: 1.38 (IC 95% 1.10-1.73) EA: 1.50 (IC 95% 1.16-1.94). Edad: p<0,01. HTA: p<0,03
Faye L. Norby, et al	12,665	1989-2013	Demencia	HTA, DM, IMC, TQ, dislipemia	Demencia: HR HVI (con FRCV) (IC 95%) = 1.90 (1.47–2.44).
Layal Chaker, et al	9446	1997-2013	Demencia	HTA, DM, CT, IMC, TQ	El riesgo de demencia fue mayor en individuos con tiroxina libre más alta (HR 1.04, IC 95% 1.01 - 1.07).

So-Hyun Moon, et al	15043	2008-2012	Demencia	HTA, dislipemia, DM, TQ	Demencia: 1.56 para la presencia de tres factores de riesgo, 2.55 para el de cuatro factores de riesgo (HR 2.55, IC 95%1.174-5.546).
H. Kimm, et al	848,505	1992-2006	Demencia	HTA, DM, TQ, IMC	Demencia: DM. Hombres (HR = 1.6, IC 95% = 1.3-2.0) y Mujeres (HR = 1.4, IC 95% = 1.1-1.7). Hombres (HR = 2.6, IC 95% = 1.7-3.8) y mujeres (HR = 2.3, IC 95% = 1.6-3.3).
Toshiharu Ninomiya, et al.	668	1988-2005	Demencia, EA	HTA	Demencia HR HTA estadío 1 4.72 (1.05 to 21.28); HTA estadío 2 7.26 (1.54 to 34.17).
Evan L. Thacker, et al.	17,761	2003-2007	DC	TQ, dieta, actividad física, IMC, HTA, CT y GA	4.6% (4.0- 5.2) en el tercil más bajo (menos saludable) de la puntuación de Life's Simple 7; 2.7% (2.3- 3.1) en el tercil medio; 2.6 % (2,1- 3,1) en el tercil más alto (más saludable)
Andreea M. Rawlings, et al.	5099	2016-2017	DCL y demencia	DM	DM se asoció con DCL incidente: HR 1,23 [IC 95% 1,00- 1,51]
Lin Y. Chen, et al.	12.515	1990-2013	Demencia.	FA	FA incidente se asoció con un mayor riesgo de

		45 a 64 años			demencia: Índice de riesgo (HR) 1,23 [IC del 95%: 1,04-1,45]
Tan Lai Zhou, et al.	1821	No específica	DC	HTA	Alta variabilidad PAS: Menor función de memoria [-0,118; IC del 95% -0,226 a -0,010]. Alta variabilidad PAD: Menor función de la memoria [-0,123; IC del 95% -0,226 a -0,019], velocidad de procesamiento de la información [-0,137; IC del 95% -0,239 a -0,035] y función ejecutiva [-0,128; IC del 95% -0,235 a -0,021].
S. Ahtiluoto, et al.	553	1991-2001	Demencia, EA	DM	DM VS. no DM: Demencia: HR (mujeres) = 2.31 [IC del 95% 1.43–3.71] EA: HR 2.45 [IC del 95% 1.33–4.53])
Sebastian Köhler, et al.	1823	1993-1995	DC	HTA	Pacientes con HTA de base VS. normotensos: disminución más rápida de la memoria (P <0,001), funciones ejecutivas (P <0,001) y velocidad de procesamiento de la información (P <0,001). HTA

					incidente: Disminución más rápida en la memoria (P = 0.019) y la velocidad de procesamiento de la información (P<0,001)
Sabrina Schilling, et al.	8039	1999-2001	Demencia, EA	Dislipemia	EA: HR LDL = 1,13 [IC del 95% 1,04-1,22]; HR CT = 1,12 [1,03-1,22] Demencia: HR = 1,11 [1,03 –1,19]
Eros da Mota Dias, et al.	200	2009-2011	DC	HTA	OR IMT = 1.128 [IC 95% 1.031-1.219]; OR Edad 1.113 [IC 95% 1.043-1.181]; OR LDL 1.173 [IC 95% 1.049-1.312]; OR HDL 1.163 [IC 95% 1.038-1.304]; OR Triglicéridos 1.128 [IC 95% 1.067-1.148]
Jesper Skov Neergaard, et al.	5855	1999-2014	Demencia, EA	Depresión, embolia, hemorragia cerebral, HTA, DM, dislipemia	HR, IC 95% Demencia por todas las causas , edad 2,09 (1,89-2,21), GAA 1,25 (1,05-1,49), hiperglucemia o tratamiento para diabetes 1,45(1,03-2,06)
Keita Takae, et al.	1562	2002-2012	Demencia, EA	Albuminuria, HTA, DM, dislipemia, TQ.	HR, IC 95% Demencia por todas las causas para UACR ≥ 30 mg / g 1.56 (1.11–2.19)

Laure Carcaillon, et al.	9294	1999-2006	Demencia, EA	HTA, DM, enfermedad coronaria prevalente.	HR, IC 95% Dos o más sitios con placa carotídea: Demencia 1.92 (1,13–3,22).
Séverine Sabia, et al.	7899	1985-1988	Demencia	TQ, dieta, actividad física, IMC, HTA, dislipemia, DM	HR Enfermedad CV 1,96 [IC 95% 1,56 a 2,48]

Abreviaturas: EA=Enfermedad de Alzheimer, DC= Deterioro Cognitivo, DCL= Deterioro Cognitivo Leve, HTA= Hipertensión Arterial, DM= Diabetes Mellitus, FA= Fibrilación Auricular, HVI= Hipertrofia Ventricular Izquierda, TQ= Tabaquismo, GAA= Glucosa Alterada en Ayunas, CT= Colesterol Total, LDL= lipoproteína de alta densidad, HDL= lipoproteínas de baja densidad, IMC= índice de masa corporal, IMT= Grosor íntima media, UACR= Cociente Albuminuria Creatininuria, HR= Hazard ratio, IC= intervalo de confianza.