

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**EFECTOS PLEIOTRÓPICOS DE LOS FÁRMACOS
ANTIHIPERTENSIVOS EN PACIENTES CON
PATOLOGÍAS RELACIONADAS CON ALTERACIONES
EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

KARLA SÁNCHEZ SÁNCHEZ

TUTOR: DR. EDGAR HERNÁNDEZ MORA

SAN JOSÉ, NOVIEMBRE, 2018

Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	5
Planteamiento del problema	5
Objetivos	7
Objetivo General.....	7
Objetivos Específicos.....	7
Justificación.....	7
Antecedentes	10
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL.....	18
Sistema Nervioso.....	18
Función Sensitiva	20
Función Motora	21
Función Integradora.....	21
Sistema Nervioso Central	22
Sistema Nervioso Periférico	24
Sistema Nervioso Autónomo.....	25
Alteraciones en el Sistema Nervioso Central	25
Enfermedades Neurodegenerativas	29
Trastornos Cognitivos	30
Factores de Riesgo.....	32
Tipos de Trastornos Cognitivos.....	33
Demencia.	33
Alzheimer.....	40
Demencia Vascular.	50
Alteraciones del comportamiento	52
Depresión.	54
Hipertensión Arterial.....	59
Epidemiología.....	60
Mecanismos Fisiopatológicos.....	61
Sistema renina angiotensina aldosterona.	62
Cerebroprotección.....	68

Efectos pleiotrópicos	68
Tratamientos Antihipertensivos.....	69
Diuréticos.....	71
Bloqueantes β adrenérgicos	72
Calcio antagonista.....	73
Inhibidores de los receptores de angiotensina.....	75
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.....	77
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	79
Tipo de investigación	79
Fuentes de Información.....	82
Categorías de Análisis.....	88
Categoría 1. Factores de riesgo.....	88
Categoría 2. Trastorno Cognitivo	88
Categoría 3. Acción de los fármacos antihipertensivos.....	89
Categoría 4. Efectos pleiotrópicos de los grupos terapéuticos (IECAS y BRA).....	89
CAPÍTULO IV. RESULTADOS	90
Factores de riesgo en la demencia.....	90
Relación entre los antihipertensivos y la demencia.....	96
Tiempo que tardan los antihipertensivos para disminuir el riesgo de demencia.....	105
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	109
Conclusiones.....	109
<i>Factores de riesgo más frecuentes en personas que desarrollan demencia.</i>	109
Recomendaciones	112
Referencias	114
Anexos.....	120

Figuras

Figura 1. Composición del encéfalo.....	22
Figura 2. Nervios espinales que forman parte del Sistema Nervioso Periférico.....	24

Figura 3. Demencia mixta: solapamiento de Alzheimer con otras demencias.....	35
Figura 4. Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.....	63
Figura 5. Representación esquemática de las tres vías fisiológicas principales que regulan la liberación de renina.....	66
Figura 6. Principales puntos de acción de los medicamentos hipotensores.....	70
Figura 7. Factores que incrementan el riesgo de que las personas presenten trastornos cognitivos.....	90
Figura 8. Pacientes depresivos que evolucionan a demencia.....	92
Figura 9. Prevalencia de las demencias según la edad.....	93
Figura 10. Factores asociados a la aparición de demencias en personas adultas mayores.....	94
Figura 11. Comparación entre IECAS y BRA en el desarrollo de AD.....	97
Figura 12. Disminución de demencia con antihipertensivos.....	100
Figura 13. Riesgo de presentar deterioro cognitivo con antihipertensivos.....	102
Figura 14. Comparación de los IECAS central y periféricos con o sin presencia del alelo ApoE4.....	104
Figura 15. Consumo de IECAS y la disminución de la probabilidad de desarrollar Alzheimer...	105
Figura 16. Disminución del riesgo de Alzheimer por año de tratamiento con antihipertensivos...	106
Figura 17. Efecto de los antihipertensivos a través del tiempo.....	107

Tablas

Tabla 1. Grado de depresión y deterioro cognitivo según, sexo, edad y área de residencia.....	31
Tabla 2. Características clínicas de algunas demencias degenerativas.....	37

Tabla 3. Clasificación etiológica de las demencias.....	38
Tabla 4. Subtipos y especificaciones de la demencia tipo Alzheimer.....	43
Tabla 5. Factores que podrían contribuir a un envejecimiento sano del cerebro.....	48
Tabla 6. Hallazgos clínicos que apoyan el diagnóstico de demencia vascular subcortical	50
Tabla 7. Subtipos y especificaciones de la demencia vascular.....	51
Tabla 8. Clasificación de la depresión.....	56
Tabla 9. Clasificación de la depresión.....	56
Tabla 10. Fuentes de información.....	83
Tabla 11. Eficacia de los antihipertensivos en la disminución del desarrollo de demencia.....	96

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

A través de los años la demencia se ha convertido en un problema de salud mundial, adicional a esto genera un aumento constante en el costo del tratamiento y de servicios de atención para las personas afectadas. La demencia es una serie de enfermedades que resultan en la pérdida de la independencia en la vida cotidiana de las personas, el deterioro cognitivo es su principal manifestación, por lo tanto, los medicamentos que permitan la prevención, la estabilización o la ralentización de la demencia son necesarios. (Zhuang, 2016, p. 1).

La identificación temprana y la prevención del deterioro cognitivo pueden proporcionar una gran oportunidad para disminuir el riesgo de desarrollar algún tipo de demencia, esto con ayuda de los medicamentos antihipertensivos como los bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) que cuentan con pruebas que muestran estos efectos beneficiosos independientes de su efecto hipotensor debido a su mecanismo de acción donde influye en los factores vasculares e inflamatorios que pueden contribuir a demencias como Alzheimer. (Zhuang, 2016, pp. 1-2).

El Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) relacionado con la hipertensión podría encontrarse potencialmente vinculado a la función cognitiva del cerebro, la evidencia sugiere que existen procesos duales y opuestos dentro de este sistema, dichos procesos podrían ser dañinos o protectores. La participación de SRAA en enfermedades cognitivas como la enfermedad del Alzheimer está relacionado a la producción y eliminación de amiloide que genera efectos sobre las vías colinérgicas, así como también en los factores vasculares e inflamatorios. Los medicamentos que van dirigidos al SRAA son de gran interés debido a que han mostrado mediante estudios su efecto protector cognitivo ofreciendo una opción terapéutica adicional. (Hajjar y Rodgers, 2013, pp. 1-4).

Los tratamientos sintomáticos con indicación para Alzheimer son los comúnmente llamados inhibidores de la colinesterasa, estos tienen déficits colinérgicos y beneficios limitados por lo que su alcance es discutible. En esta patología se encuentran involucradas una gran cantidad de vías biológicas y déficits funcionales como la pérdida de neuronas colinérgicas y disminución del flujo sanguíneo cerebral, así como niveles excesivos de glutamato e inflamación, estos sucesos podrían ser la razón por la cual la monoterapia en este tipo de demencia tiene un efecto limitado y alta tasa de fracasos, es por esto que se busca avanzar de forma significativa en la búsqueda de tratamiento más eficaces y se valora como posibles opciones terapéuticas el enfocarse en factores que interaccionan con el desarrollo de demencia, tal es el caso de la hipertensión. (Ashby y Kehoe, 2013, pp. 1-2).

Debido al incremento de casos tanto a nivel internacional como nacional de personas con alteraciones en el Sistema Nervioso Central como lo son los trastornos cognitivos, se requiere de investigaciones que permitan aportar a la búsqueda de opciones terapéuticas para disminuir la incidencia de esta patología en la población, además de contribuir con la mejora de brindar una óptima atención farmacéutica en casos de personas con alto riesgo de padecer demencia, es por esto que surge la interrogante ¿Cuáles medicamentos antihipertensivos (bloqueadores de los receptores de angiotensina y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) presentan efectos beneficiosos para los pacientes con trastornos cognitivos o con un alto riesgo de padecerlo?

Objetivos

Objetivo General

Determinar los beneficios de los medicamentos antihipertensivos en pacientes con trastornos cognitivos o con un alto riesgo de padecerlo.

Objetivos Específicos.

Mencionar los factores de riesgo más frecuentes en aquellas personas que desarrollan algún tipo de trastorno cognitivo como la demencia.

Vincular a los medicamentos antihipertensivos con los trastornos cognitivos en personas adultas mayores.

Estimar el periodo de tiempo en el que una persona debe estar con tratamiento de antihipertensivos para que estos ejerzan su efecto pleiotrópico y disminuir el riesgo de demencia.

Justificación

La ciencia e investigación en pleno siglo XXI nos ha llevado a buscar en el área farmacéutica el desarrollo de medicamentos con características específicas en el tratamiento de cada paciente y sus patologías, lo que conlleva a una gran diversidad de medicamentos a ofrecer al paciente. Si esto se pudiera aprovechar para que esas características específicas para cada fármaco sirviesen para tratar otra patología del paciente de forma indirecta; por ejemplo, la hipertensión de un paciente tratado con un tratamiento que previene o controla trastornos cognitivos a la vez, esto nos llevaría a mejorar en nuestra lucha contra un mal que aqueja a la población mundial hoy en día como lo es la demencia.

Esta investigación se realiza con el fin de aportar estrategias terapéuticas para tratar enfermedades cognitivas que en el transcurso de los tiempos han ido aumentando tanto en Costa Rica como en los demás países alrededor del mundo. Donoso y Delgado (2009) mencionan que las demencias, en especial la enfermedad de Alzheimer, constituyen un problema de salud cada vez más importante y señalan que se ha calculado que en 2001 existían más de 24 millones de pacientes en el mundo y que en 2040 existirán más de 80 millones. Estos datos muestran el incremento de esta patología y reafirman su importancia a nivel de salud. (p. 1).

Las demencias son un conjunto de enfermedades que pueden convertirse en un grave problema de salud pública al generar un estado de dependencia de elevado coste tanto psicológico, como moral, social y económico. La prevalencia de este tipo de patologías se incrementa con la edad y la necesidad de medicamentos que permitan modificar el curso evolutivo de la enfermedad es alta. (Pedret y Molinuevo et al., 2010, pp. 1-9).

La demencia es consecuencia de una serie de accidentes cerebrovasculares que por su parte fueron la segunda causa de muerte más común en todo el mundo en el año 2011 y es la principal causa de discapacidad en personas adultas, dentro de los factores de riesgo se encuentra la hipertensión arterial y por ende el tratamiento antihipertensivo es recomendado para la prevención del accidente cerebrovascular, mediante la corrección de la disfunción endotelial y al inhibir el receptor de la expresión de los productos finales de glicación los cuales se encuentra asociados a la patogenia de la enfermedad. (Kikuchi, et al., 2013, pp. 2-3).

Los fármacos antihipertensivos tales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina podrían tener un papel importante en la neuropatogenia de las enfermedades de demencia por medio de su relación con el sistema renina angiotensina del cerebro, donde tiene dos vías opuestas, una con beneficio de neuroprotección y otra vía con probabilidad de causar daño, ambas vías están involucradas en la hipótesis amiloide y la de los mecanismos vasculares que permiten disminuir la producción y aumentar la degradación de amiloides, mejorar la barrera hematoencefálica, restaurar la función

endotelial, disminuir la inflamación y aumentar el flujo sanguíneo cerebral. (Hajjar y Rodgers, 2013, p. 1-2).

Los medicamentos hipotensores son muy frecuentemente utilizados en personas de edades avanzadas, las cuales en el país tienen una esperanza de vida bastante positiva, según el INEC (2013) el segmento poblacional que más crecerá será el de los adultos mayores y la esperanza de vida es de 80 años, de la mano con esto el estado de salud de los ancianos frecuentemente con la edad suele volverse más vulnerable por lo que el riesgo de presentar una o más patologías es mayor. De modo tal que la prevención o la detección temprana de alguna alteración evitaría la progresión o el agravamiento de la enfermedad o el conjunto de estas que la persona presente.

La relevancia social de esta investigación se centra en la recolección de varios estudios científicos que permiten evaluar el efecto de los antihipertensivos y su beneficio en las personas con trastornos cognitivos, sirve de apoyo al realizar un abordaje terapéutico en este tipo de población ya que las fuentes utilizadas son confiables y facilita la información por el hecho de que la gran mayoría de los estudios tomados en cuenta para esta investigación están en inglés.

Se pretende demostrar los efectos pleiotrópicos de los antihipertensivos para que colegas y demás profesionales en salud consideren esta opción al tratar con personas que presentan algún trastorno a nivel de SNC, con esto realizar una adecuada selección del tratamiento farmacológico que le permita al paciente obtener tanto el beneficio hipotensor como el asociado con la disminución en la progresión de la enfermedad neurodegenerativa, con la realización de un abordaje terapéutico conveniente se busca disminuir el aumento de la incidencia de esta patología en la población e incentivar a la búsqueda continua de nuevas estrategias de tratamientos.

Antecedentes

En el presente trabajo de investigación se realizará un análisis de distintos artículos y estudios científicos, así como tesis elaboradas anteriormente sobre temas relacionados con los efectos pleiotrópicos de los medicamentos antihipertensivos y como estos pueden beneficiar a personas que presentan alteraciones a nivel de sistema nervioso central como los trastornos cognitivos, alzheimer, demencia, depresión. Se evaluará la situación actual tanto en Costa Rica como demás países y el abordaje terapéutico que se brinda en estos casos. Se realizará por medio de la Biblioteca Nacional Binass que proporciona información mediante artículos científicos, la biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas (UIA) que brinda libros de consulta, el acceso a buscadores como EBSCO y McGrawHill, además de tesis relacionadas con este tema de investigación.

A nivel internacional, Blaurock, et al. Parte del Grupo de investigación de SHEP publicaron un estudio llamado “Prevención del accidente cerebrovascular mediante el tratamiento con fármacos antihipertensivos en personas mayores con hipertensión sistólica aislada. Resultados finales del programa de hipertensión sistólica en ancianos (SHEP)” publicado en 1991, Estados Unidos. La investigación tenía como objetivo evaluar la capacidad del tratamiento farmacológico antihipertensivo para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular en personas que presentaban hipertensión sistólica aislada mediante un estudio multicentro, aleatorio, doble ciego, en el cual se logró evidenciar además de la reducción del riesgo a presentar eventos cardiovasculares, la disminución en la incidencia de algún accidente cerebrovascular. Esta información obtenida demuestra las investigaciones que se han realizado a través de los años a los antihipertensivos por su capacidad de ejercer otros efectos terapéuticos adicional a los efectos por lo que están indicados.

En 1998 Forette, et al. Realizaron un estudio llamado “Prevención de la demencia en ensayos aleatorios doble ciego controlados con placebo de Hipertensión sistólica en Europa (Syst-Eur) en Francia, donde mencionan como la hipertensión sistólica se ve influida en el aumento de

demencia en personas de edades avanzadas y como el tratamiento farmacológico antihipertensivo puede reducir la incidencia de este trastorno, por lo que para el estudio se utilizó medicamentos como nitrendipina con la posible adición de enalapril e hidroclorotiazida; al evaluar la condición del factor cognitivo se asoció este tipo de tratamientos con una menor posibilidad de presentar demencia. En 2002 se publica “Prevención de la demencia con tratamiento antihipertensivo. Nueva evidencia del estudio sobre la Hipertensión sistólica en Europa (Syst-Eur)” el cual es un seguimiento de la investigación inicial y refuerza la evidencia con información más precisa de que los antihipertensivos presentan la capacidad de proteger contra la demencia a los pacientes adultos mayores con hipertensión sistólica. Este estudio ayuda a identificar otros tipos de grupos terapéuticos pertenecientes a los antihipertensivos que poseen como efecto pleiotrópico la disminución del riesgo de alteraciones en el sistema nervioso central por lo que es de gran importancia para la investigación realizada.

Se publicó un estudio llamado “Efecto de la función cognitiva basal y el tratamiento antihipertensivo en resultados cognitivos y cardiovasculares: estudio sobre la cognición y el pronóstico en personas adultas mayores (SCOPE)” en 2005 por Skoog, et al. Publicado en el American Journal of Hypertension donde utilizan candesartán para demostrar la efectividad de la terapia antihipertensiva para reducir el deterioro cognitivo y la incidencia de accidente cerebrovascular. La información contenida en este artículo es fundamental para el proyecto realizado debido a que aporta conceptos y resultados relevantes.

Una investigación denominada “Un estudio de fármacos antihipertensivos y síntomas depresivos (SADD-Sx) en pacientes tratados con un antagonista de calcio versus una estrategia de tratamiento de hipertensión con atenolol en el estudio internacional Verapamil SR-Trandolapril (INVEST)” elaborado por Ried, et al. En Estados Unidos en el 2005, menciona los distintos tipos de síntomas depresivos e identifica los síntomas predictores y mediante un estudio aleatorizado se obtiene que los bloqueadores beta son una alternativa para pacientes con enfermedad coronaria en especial a aquellos con riesgo de depresión. El estudio brinda el conocimiento de factores a tomar en cuenta para la detección de cuadros depresivos por lo que es de gran importancia para la investigación realizada.

Un artículo del año 2005 con el nombre de “Envejecimiento: Cambios bioquímicos y funcionales del Sistema Nervioso Central” publicado por Rommy von Bernhardt en Chile, menciona como durante la vejez los cambios que ocurren a nivel sistémico pueden impactar en el sistema nervioso y nombra, entre otros factores, la hipertensión arterial, el daño vascular y alteraciones de perfusión; el estrés oxidativo es descrito como uno de los posibles mecanismos responsables de las enfermedades neurodegenerativas e indican que el estrés oxidativo puede aumentar conforme a los años. Resaltan que según estudios patológicos el envejecimiento y la enfermedad del Alzheimer (EA) son procesos fisiopatológicos distintos, lo cual descarta la idea de que en un cuadro patológico estos factores sean dos etapas en la progresión de tal patología. Este artículo es de gran importancia debido contribuye con información vital para investigación.

En la revista de Neurología se realizó una publicación el año 2008 llamada “Aspectos diferenciales de comorbilidad en pacientes ancianos con demencia tipo Alzheimer o con demencia vascular”, publicada en España por Formiga, et al. El artículo categoriza a la EA y la demencia vascular (DV) como los dos tipos más frecuentes de demencia, señala el importante consumo de fármacos crónicos en esta población adulta y su alta comorbilidad. Los objetivos principales fueron el identificar en una población de pacientes ancianos, el cumplimiento de los criterios de demencia EA o DV y la comorbilidad añadida a estos trastornos para poder así lograr evaluar las similitudes y diferencias que hay entre estos tipos de demencia, al evaluar esto en un grupo de personas se logró determinar las diferencias y llegar a la conclusión de que cualquier tipo de demencia dificulta en gran medida el diagnóstico y el manejo de otras enfermedades que pueda presentar la persona y destaca una mayor polifarmacia en los pacientes que presentan DV. La utilidad de este estudio radica en el aporte que brinda a la investigación por medio de la información suministrada sobre los tipos de demencia EA y DV.

Dechent en el 2008 publicó un artículo llamado “Depresión geriátrica y trastornos cognitivos” en Chile, donde menciona cómo a través de los años han mejorado de forma notable los cuidados en salud, sin embargo, así como incrementa la esperanza de vida incrementan las enfermedades asociadas con la edad, entre ellas la depresión, la cual suele presentarse en personas con enfermedades tales como deterioro cognitivo. Este tipo de trastornos en cuadros depresivos es

muy frecuente y el diagnóstico precoz es de suma importancia, por lo que es necesario la detección desde cualquiera de los niveles de atención, llámese primaria, secundaria o terciaria. El artículo señala que una de las principales dificultades para la detección de los trastornos depresivos son los diagnósticos erróneos ya que generalmente se indaga o consultan por otros síntomas. La información brindada en este artículo es de gran importancia para la investigación debido a que permite visualizar de forma diferente el abordaje que se le da a los trastornos cognitivos.

En Holanda Haag, Hofman, Koudstaal, Breteler, y Stricker realizaron un estudio llamado “Duración del uso de medicamentos antihipertensivos y el riesgo de demencia”. Publicado en el año 2009, el estudio muestra la asociación entre el tiempo en el cual se ha estado en tratamiento con antihipertensivos y el riesgo de demencia, señalando el efecto protector que trae como consecuencia el uso de este grupo de fármacos. Además, menciona a la hipertensión arterial (HA) como un factor de riesgo para enfermedades cerebrovasculares que pueden llevar a demencia vascular. Mediante un estudio de cohorte observaron la reducción del riesgo de demencia y Alzheimer conforme la duración del uso de antihipertensivos y una notable diferencia en comparación con aquellas personas que nunca han utilizado este tipo de drogas. Este estudio es de gran importancia para la investigación realizada debido a que permite evidenciar el beneficio adicional que obtienen los pacientes que usan antihipertensivos.

Un estudio nombrado “Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina e incidencia de deterioro cognitivo leve” elaborado en Italia por Solfrizzi et al. En el año 2011, menciona el vínculo que hay entre la hipertensión y el deterioro cognitivo, la proporcionalidad al aumentar la presión y el desarrollo de enfermedades como Alzheimer y la demencia. El análisis realizado permitió identificar la diferencia entre los grupos terapéuticos y su eficacia en la disminución de riesgos. Los conceptos aportados en este estudio ayudan a comprender la acción de los antihipertensivos por lo tanto es de suma importancia para la investigación.

Un estudio realizado en United Kingdom llamado “Asociación de los tratamientos antihipertensivos con la enfermedad de Alzheimer, demencia vascular y otras demencias”

publicado el 2011 por Davies et al. Realizó un análisis de casos y controles para evaluar la asociación de este grupo de fármacos con las demencias y se obtuvo que los bloqueadores de los receptores de angiotensina son más efectivos para Alzheimer que los IECAS e indica que se requieren de pruebas de ensayos aleatorizados para probar rigurosamente estos hallazgos los cuales son de gran utilidad e importancia para la investigación realizada.

En Asia se realizó un estudio con el nombre “Uso de medicamentos antihipertensivos y riesgo de deterioro cognitivo” realizado por Gelber et al. En el año 2013, este estudio buscó determinar la relación entre los grupos terapéuticos de los antihipertensivos y el riesgo de deterioro cognitivo en hombres con edades avanzadas, el estudio fue realizado a 2197 participantes y se obtuvo que el uso beta bloqueadores es el grupo de fármacos que más se asocia a una disminución en el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo. Además, resalta las limitaciones en los tratamientos actuales de demencia y la necesidad de enfoques preventivos para frenar la epidemia. En el artículo se realiza una comparación entre los distintos tipos de medicamentos hipotensores por lo que la información obtenida de esta es de gran utilidad para esta investigación.

Yasar en el año 2013 realizó una investigación llamada “Los medicamentos antihipertensivos disminuyen el riesgo de la enfermedad de Alzheimer”, publicado en Estado Unidos. El fin de este estudio era el de determinar si el uso de diuréticos, bloqueadores de los receptores de angiotensina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los canales de calcio o bloqueadores beta se relacionaban con un menor riesgo de Alzheimer, la investigación se realizó en participantes con cognición normal o deterioro cognitivo leve y se obtuvo que el uso diuréticos, los bloqueadores de receptores de angiotensina y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se asocian con riesgo reducido de demencia. Se menciona también la existencia de pocos estudios que evalúen el papel de la hipertensión y los efectos de los medicamentos antihipertensivos sobre la progresión del deterioro cognitivo, hecho el cual señala sería de gran relevancia y un gran aporte en el área de salud. Los resultados obtenidos en este estudio brindan un aporte vital a la investigación.

Soto et al. En Francia publicó un estudio llamado “Inhibidores de la enzima de angiotensina y la progresión de la enfermedad de Alzheimer en adultos mayores” el año 2013, en la investigación se evaluó la asociación entre inhibidores de la enzima de angiotensina (IECA) y la disminución del deterioro cognitivo en los adultos mayores, se realizó por medio de un estudio de cohorte y se evidenció una progresión más lenta de deterioro cognitivo independiente de la hipertensión. En la enfermedad del Alzheimer, según indica el estudio, se pretende como objetivo terapéutico disminuir la carga de proteína beta-amiloide, es por esta razón que los IECA juegan un papel importante en esta patología, ya que se piensa que este grupo de medicamentos por medio de diversos mecanismos pueden lograr la reducción de la proteína. La evidencia con la que cuenta este artículo es imprescindible para la realización de esta investigación.

El estudio “Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y el riesgo reducido de la enfermedad de Alzheimer en ausencia de alelo de la apolipoproteína E4” publicado en Estados Unidos por Qiao et al, en el año 2013, tenía como objetivo diferenciar a los IECAS en función de acelerar o reducir el riesgo de Alzheimer, en un contexto donde ausencia del alelo ApoE. Por medio del estudio de sección cruzada se logró determinar que los IECAS, especialmente los de acción periférica se asociaron con un riesgo inducido de fibrilación auricular de ApoE4 pero no fueron efectivos para transportar el aleloAEE4. Menciona también que para poder evaluar la efectividad en cuanto a la prevención de Alzheimer se debe considerar un ensayo clínico doble ciego. La recolección de información que se obtuvo a través de este artículo permitió visualizar desde una perspectiva diferente la relación de los antihipertensivos con los trastornos cognitivos.

Un estudio llamado “Protección neurovascular por Telmisartán a través de la reducción de la neuroinflamación en cerebro de rata hipertenso resistente a accidentes cerebrovasculares después del accidente cerebrovascular isquémico” realizado por Kono, et al. En Japón, publicado en el año 2014, examina los efectos del telmisartán, el cual es un bloqueador de los receptores de angiotensina II (BRA), y valora dichos efectos a nivel neurovascular. Los hallazgos obtenidos por medio de un experimento realizado en ratas permitieron observar una disminución en la inflamación debido a la protección que le brindó el fármaco a la unidad neurovascular mediante los efectos pleiotrópicos que posee. Esta investigación es muy útil debido a que permite comprobar

el efecto que poseen los antihipertensivos, específicamente, los pertenecientes al grupo de medicamentos antagonistas de los receptores de angiotensina II, también llamados BRA, sobre el sistema nervioso central (SNC) y la disminución al riesgo de accidentes cerebrovasculares.

La universidad de Glasgow en Reino Unido publicó en el 2016 un estudio nombrado “Monoterapia con las clases principales de antihipertensivos y el riesgo de ingreso a los hospitales por trastornos del estado del ánimo” elaborado por Boal, et al. En el estudio se habla sobre los principales trastornos depresivos y bipolares, la patogénesis y como los antihipertensivos se relacionan con esta o con el transcurso de los trastornos en el estado de ánimo. Se realiza el estudio mediante un análisis en pacientes con monoterapia de medicamentos BRA, con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y con los calcio antagonistas. Los resultados obtenidos revelan las posibles diferencias entre los antihipertensivos, estas diferencias se deben al mecanismo de acción de cada medicamento ya que pueden asociarse con un mayor o menor riesgo de trastornos en el estado del ánimo. Esto siendo relevante en la investigación ya que permite diferenciar entre los antihipertensivos cuales grupos pueden ejercer efectos pleiotrópicos beneficiosos a nivel de sistema nervioso central y sus posibles alteraciones.

A nivel nacional en la Revista Médica de Costa Rica se publicó un artículo denominado “Depresión: una enfermedad común en el adulto mayor” por Chavarría en el año 2015, en el cuál nombran a la depresión como un trastorno del estado del ánimo que generalmente dura más de dos semanas, acompañado de síntomas anímicos, somáticos, del pensamiento y síntomas conductuales. El diagnóstico es difícil, los ancianos y familiares no informan sobre los síntomas depresivos al atribuir la sintomatología al proceso de envejecimiento o a los procesos de salud que padecen, siendo estos en la vejez muy frecuentes, y estos factores asociados a trastornos cognitivos puede dificultar el abordaje terapéutico que se le brinde a esta persona. Este artículo es de relevancia en la investigación debido a los conceptos que aporta y a la información sobre el estado actual de la población adulta mayor en el país.

Información sobre estudios científicos que evalúen los efectos pleiotrópicos de los antihipertensivos son nulos en Costa Rica, sin embargo, en febrero del presente año se publicó una nota sobre una investigación mundial que analiza factores de demencia senil en la población costarricense con el objetivo de establecer un protocolo para el estudio epidemiológico de las demencias. Dicha investigación es realizada por la Asociación Costarricense de Alzheimer y Demencias Asociadas (Ascada), miembro activo de Alzheimer's Disease International.

CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

En el presente capítulo se realizará la descripción de términos y aspectos generales relacionados con la investigación, de igual manera se detallará sobre las definiciones y descripciones breves que faciliten la explicación de cada ámbito.

Sistema Nervioso

El Sistema Nervioso, según Patrone (2009) permite llevar a cabo las funciones vitales del organismo, se encuentra conformado de una gran cantidad de células y filamentos, además de componentes de los cuales entre los principales se encuentra el cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo, distintos tipos de plexos y nervios. La neurona es la unidad funcional del sistema nervioso que permite la comunicación entre receptores y efectores por medio de las fibras nerviosas, consta de un cuerpo, también llamado soma, que a su vez se encuentra compuesto por el núcleo, citoplasma y el nucléolo. Las dendritas son terminaciones nerviosas que también son parte de la conformación de una neurona, al igual que el axón; la relación entre las dendritas y el axón es llamado sinapsis. La transmisión sináptica es la propagación de impulsos nerviosos por medio de intermediarios (neurotransmisores) como la acetilcolina y la noradrenalina que son liberadas por las terminaciones axónicas. (pp. 4-10).

Las neuronas se comunican entre sí por medio de potenciales de acción o impulsos nerviosos, existen dos tipos de potenciales de acción los cuales son el potencial de membrana en reposo y los canales iónicos específicos. La membrana plasmática de las neuronas cuenta con un potencial de membrana que permite almacenar la carga y en el momento en que la neurona se encuentra en reposo este potencial es también llamado potencia de membrana en reposo. (Tortosa, 2008, p.18).

Al respecto Tortosa (2008) indica lo siguiente:

El potencial de acción o impulso nervioso es una secuencia rápida de fenómenos que invierten el potencial de membrana, para luego restaurarlo a su estado de reposo. Se produce tras la llegada a la célula de un estímulo y, gracias a la excitabilidad de las neuronas, este se transforma en potencial de acción. Durante un potencial de acción, se abren y después se cierran dos tipos de canales iónicos: 1. Primero se abren canales que permiten la entrada de Na^+ a la célula, lo cual provoca su despolarización. 2. Después se abren canales de K^+ , con lo que ocurre la salida de estos iones y se genera la repolarización. (p.18).

Estos potenciales de acción se rigen dependiendo de si alcanzan o no el umbral, el cual tiene un valor de -55mV , en el momento que esto ocurre se abren los canales de Na^+ y se produce el potencial de acción, en muchas ocasiones ocurre al inicio del axón para proseguir por todo el resto del axón y llegar a las terminales sinápticas, este proceso es el que permite las conexiones entre las mismas neuronas o con órganos efectores. (Tortosa, 2008, p.18).

El autor anteriormente mencionado, explica que cuando un impulso nervioso se propaga en un axón mielínico, en el momento que ocurre la despolarización de la membrana en un nódulo de Ranvier, ocurre un flujo de iones de sodio y potasio en el citosol y en el líquido extracelular (LEC) que se encargan de abrir los canales de sodio para desencadenar un nuevo potencial de acción, cuando la conducción nerviosa ocurre en los axones mielínicos supera en velocidad por aproximadamente de un 100 veces más que si ocurriera en axones amielínicos. (Tortosa, 2008, pp.18-19).

Tortosa (2008) manifiesta que en la sinapsis de los impulsos nerviosos se requiere de sustancias químicas, de neurotransmisores, que favorecen a la transmisión de los impulsos nerviosos entre células diferentes. Cuando los neurotransmisores se unen provocan que los canales iónicos

se abran y haya un flujo de iones específicos a través de la membrana, cuando ocurre este proceso es que se habla de la despolarización y de la hiperpolarización. (p.19).

Alcaraz (2000) menciona que cuando se ven afectadas o destruidas áreas específicas del sistema nervioso se tiene como consecuencia la deficiencia en el comportamiento, ya que el bloqueo de neurotransmisores por sustancias que antagonizan y o impiden su síntesis puede traer a repercusión alteraciones en la conducta de las personas, es decir que, al dañarse una región cerebral, este suceso puede conducir a la pérdida de funciones originando distintas discapacidades. Estas funciones de las células nerviosas se pueden clasificar como: recepción de estímulos tanto externos como internos, enviar impulsos a los órganos efectores del organismo y relacionarse entre sí; basándose en esto se divide en acciones sensoriales, motoras e integradoras. (pp. 2-3).

Las funciones de las células nerviosas se pueden dividir en: función sensitiva, motora e integradora las cuales se mencionan a continuación.

Función Sensitiva

La función sensitiva es realizada por celulares sensoriales las cuales reciben los estímulos de forma directa por la mediación de otras células llamadas receptoras. Los receptores sensoriales se dividen en primarios y secundarios, los primarios son las propias terminaciones nerviosas que actúan como sensores y los secundarios por su parte son constituidos por células especializadas que pueden ser neurales o no neurales, los receptores secundarios actúan como transductores del estímulo a la neurona sensorial primaria por medio de mecanismos sinápticos, ambos receptores presentan propiedades las cuales entre las principales está la descarga repetitiva y la adaptabilidad o fatiga que ocurre cuando el receptor se encuentra frente a un estímulo constante durante cierto tiempo y genera como consecuencia el enlentecimiento de la frecuencia de descarga hasta que se reduce al mínimo o desaparece en su totalidad. (Amosa, 2014, p. 4).

Función Motora

Las células motoras Amosa (2014) las define como las encargadas de la función motora, estas células controlan tres tipos de músculos, los músculos lisos ubicados en glándulas y vísceras, músculos estriados que permiten el movimiento de los miembros inferiores y superiores, y los músculos cardíacos responsables de la contracción del corazón. Las neuronas involucradas son llamadas motoneuronas y permiten la formación de la placa motora la cual utiliza la acetilcolina como neurotransmisor y tras una serie de procesos en los que se ve involucrado los canales de calcio y sodio, se genera un potencial de acción muscular y por ende la contracción. (p. 3).

Función Integradora

Este tipo de función es realizada por células que realizan combinaciones entre las células anteriormente mencionadas, por ejemplo: las células sensoriales con las células motoras, las células sensoriales con otras del mismo tipo o relaciona las células motoras entre sí. (Alcaraz, 2000, p. 3).

Las funciones de las células nerviosas, así como el sistema nervioso como tal, pueden verse alterados por distintos factores como lo son los procesos bioquímicos y el envejecimiento, es por esta razón que las alteraciones a nivel de este sistema son de gran importancia y de ello se hablará en el siguiente apartado, además de, indicar la relación existente entre estos procesos y la patología neurodegenerativa o demencia. (Berhardi, 2005, p. 1).

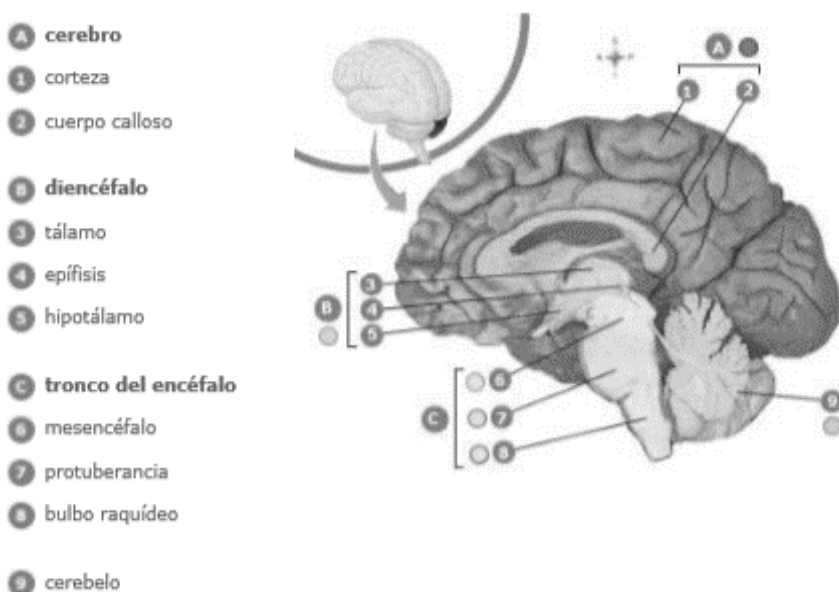
El Sistema Nervioso se encuentra conformado por dos grandes subsistemas el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP), el SNC encargado de la información sensorial, es la fuente de nuestros pensamientos, de las emociones y recuerdos que están integrados en toda la información que este reúne por medio de funciones motoras que viajan por los nervios que forman parte del SNP, este por su lado está formado de estos nervios que conectan el encéfalo

con la médula espinal y con otras partes del cuerpo. Sobre estos sistemas que forman parte del llamado sistema nervioso se hablará a continuación. (Tortosa, 2008, p.2).

Sistema Nervioso Central

Se encuentra integrado por el encéfalo y la médula espinal, el encéfalo por su parte es quien se encuentra contenida en el cráneo el cual consta del cerebro, el cerebelo y el tronco encefálico. La médula espinal se encuentra ubicada en el canal vertebral y se conecta con el encéfalo por medio del agujero occipital del cráneo. (Tortosa, 2008, p.2). Ver figura 1.

Figura 1. Composición del encéfalo.



Nota: Tortosa (2008).

En el hipotálamo se encuentran funciones muy importantes para el cuerpo, se encarga de controlar muchas de las actividades corporales y es uno de los principales reguladores de la homeostasis, además se encuentran las siguientes funciones:

1. Regulación del sistema nervioso autónomo: el hipotálamo controla e integra las actividades de este sistema nervioso, que a su vez regula la contracción del músculo liso, el cardíaco, así como las secreciones de muchas glándulas.
2. Regulación de la hipófisis: el hipotálamo regula la secreción de las hormonas de la hipófisis anterior a través de las hormonas reguladoras hipotalámicas. Además, axones de los núcleos supraóptico y paraventricular hipotalámicos, llegan a la hipófisis posterior. Estos núcleos sintetizan la oxitocina y la hormona antidiurética, las cuales a través de los axones se transportan al lóbulo posterior de la hipófisis, donde se almacenan y liberan.
3. Regulación de las emociones y el comportamiento: junto con el sistema límbico, el hipotálamo regula comportamientos relacionados con la ira, agresividad, dolor, placer y excitación sexual.
4. Regulación de la ingestión de bebidas y alimentos: forman parte del hipotálamo el centro de la alimentación, el cual controla la sensación de hambre y saciedad, y el centro de la sed, el cual se estimula ante cambios en la presión osmótica del espacio extracelular.
5. Regulación de la temperatura corporal: ante cambios en la temperatura corporal, el hipotálamo estimula mecanismos que favorecen la pérdida o retención de calor a través de estímulos que viajan por el sistema nervioso autónomo.
6. Regulación de los ritmos circadianos y del estado de conciencia: el hipotálamo regula los hábitos de sueño y vigilia estableciendo un ritmo circadiano (diario). (Tortosa, 2008, p.6).

Por otro lado, el encargado de las áreas funcionales conocidas como áreas sensoriales, motoras y de asociación, es la corteza cerebral. El área sensorial recibe e interpreta los impulsos que se relacionan con las sensaciones, el área motora es la encargada de los movimientos y las

Estos nervios permiten la comunicación entre el SNC y los receptores sensoriales, los músculos y las glándulas, los nervios craneales al igual que los nervios raquídeos o espinales también forman parte del SNP. En total los nervios craneales son 12 y emergen desde la nariz, ojos, tronco encefálico y hasta la médula espinal. (Tortosa, 2008, p.12).

Sistema Nervioso Autónomo

Es también llamado sistema vegetativo e inerva el músculo liso, el músculo cardíaco y las glándulas, se encarga de controlar la homeostasis del medio interno junto con el sistema endocrino. Se encuentra en áreas como las meninges y fuera de ella, las neuronas que pertenecen al SNA son motoneuronas que tienen como función regular las actividades viscerales al activar o inhibir la actividad de los tejidos efectores. La parte periférica ubicada fuera de las meninges está compuesta por los nervios vegetativos, que son por general motores. (Tortosa, 2008, p.14).

Determinar las funciones del sistema nervioso y sus subdivisiones permite identificar las zonas que se verán afectadas y consecuencias que puede surgir cuando hay alguna alteración a este nivel, es por esta razón que a continuación se dará un mayor enfoque al Sistema Nervioso Central y las posibles alteraciones que pueden afectar a este.

Alteraciones en el Sistema Nervioso Central

Para el siguiente apartado, se basará la información sobre las alteraciones en el Sistema Nervioso Central (SNC) del autor Bernhardt (2005), el cual indica que en el SNC pueden ocurrir diversos tipos de trastornos que dificultan el funcionamiento en muchas actividades, la incidencia de estas alteraciones aumentan conforme con la edad, se originan como parte de cambios funcionales y bioquímicos en ciertos circuitos neuronales, así como de una serie de cambios sistémicos, entre ellos se encuentra la diabetes mellitus (DM) relacionada con la glicación de

proteínas que alteran o intervienen en su función, y a daño oxidativo, también pueden ocurrir alteraciones endocrinas y el aumento de la presión arterial debido a daños vasculares y a alteraciones de perfusión. Estas patologías pueden estar relacionadas con las alteraciones del SNC ya que tienen un alto potencial de impacto en el SN, sin embargo, su participación es difícil de evidenciar debido a la alta prevalencia que presentan y a la variabilidad de su presentación. (pp. 1-2).

Durante el envejecimiento pueden darse variaciones anatomopatológicas en el cerebro que según el grado en el que se encuentren pueden ser indicativos de enfermedades neurodegenerativas, tal es el caso de los pacientes que presentan la enfermedad de Alzheimer, a ellos se les puede observar ovillos neurofibrilares como evidencia de un daño, sin embargo, en personas sanas sin déficit cognitivo también se pueden encontrar, pero en niveles más bajos. (Bernhardi, 2005, p. 2).

Se debe tener en cuenta que la edad avanzada es el factor de riesgo más importante para la mayoría de las alteraciones del SNC, cuando una persona llega a la vejez y es una vejez sana, esta se acompaña del aumento de astrocitos microglías activadas, así como de cambios neuronales, Bernhardi (2005) menciona que durante el envejecimiento se logra evidenciar lo siguiente:

Se observa un aumento de los astrocitos que expresan GFAP (proteína fibrilar acídica glial, un marcador de activación) y S100B. El aumento de S100B podría indicar una respuesta de protección, dado que promueve la supervivencia neuronal y el crecimiento de neuritas. La presencia de microglía también se incrementa durante el envejecimiento, en especial microglías activadas, las que sobreexpresan Interleuquina 1 (IL-1) y tienen características de células fagocíticas. (p. 2).

El autor menciona que al aumentar la activación microglial hay ausencia de otros cambios asociados con la vejez, por lo que se piensa que esta activación podría ser un signo primario de que

ocurre una alteración en el SNC. Los cambios que suceden en la activación de la glía son muy importantes ya que esta se define como “los principales efectores y moduladores de la respuesta inflamatoria en el sistema nervioso”, por lo tanto, son los responsables de la potenciación de la respuesta inflamatoria y del estrés oxidativo que se observan en el sistema nervioso de una persona que presenta demencia. (Bernhardi, 2005, p. 2).

Factores como la inflamación se encuentran ligados a aspectos como el envejecimiento del sistema nervioso Bernhardi (2005) manifiesta que existe evidencia que demuestra el impacto de los mecanismos inflamatorios, mediados por las citoquinas en enfermedades degenerativas, la microglía es la responsable de la respuesta inmune innata en el sistema nervioso, y puede ser estimulada para producir cantidades de óxido nítrico el cual es un mediador de la inflamación, este proceso sucede sin generar citotoxicidad. Se menciona, además, que este podría ser un mecanismo que sufra retroalimentación positiva, por tanto, cuando una célula es estimulada, al verse de nuevo enfrentada a otro estímulo su respuesta será más potente dando lugar a una potenciación del efecto. (Bernhardi, 2005, pp. 2-3).

Bernhardi (2005) manifiesta que los cambios inflamatorios relacionados con la edad son muy variables y que dependen de donde se determinen los niveles de citoquinas si en plasma o en el sistema nervioso y que las concentraciones sistémicas (plasma) no pueden ser reflejo de las obtenidas en el sistema nervioso, al respecto indica que:

El aumento de la citoquina proinflamatoria IL-1 intratecal puede disminuir la inflamación periférica. Consistente con este desacoplamiento, el complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) de tipo II, con la edad, disminuye en los macrófagos periféricos mientras aumenta en la microglía. Así, si bien se describe que citoquinas pro-inflamatorias, como IL-1, IL-6 y TNF α , y sus receptores, aumentan con la edad, la posibilidad de acceder a una respuesta definitiva se ve impedida por la dificultad de medir citoquinas en el parénquima cerebral de un individuo sano. (p. 3).

El autor señala que el aumento de IL-6 plasmático en aquellas personas que son de edades avanzadas es uno de los hallazgos más importantes porque permitiría predecir la aparición de alteraciones en el SNC a futuro. (Bernhardi, 2005, p. 3).

A causa del envejecimiento también hay otros factores que pueden verse involucrados en la aparición de alteraciones del sistema nervioso, el estrés oxidativo es uno de estos. El metabolismo energético intrínseco y factores ambientales determinan la producción de radicales de oxígeno los cuales producen daño oxidativo en lípidos, proteínas y ADN, estas moléculas dañadas se acumulan durante el envejecimiento. El deterioro de las moléculas cuando es por envejecimiento es más notorio en células post-mitóticas que no pueden ser reemplazadas por nuevas células, un ejemplo de estas es el caso de las neuronas es por esta razón que el estrés oxidativo podría ser uno de los mecanismos involucrados en las enfermedades neurodegenerativas. (Bernhardi, 2005, p. 3).

Bernhardi (2005) menciona que el sistema nervioso es muy propenso a sufrir daño oxidativo por causa de varios factores como el alto consumo de oxígeno, la dependencia en el metabolismo aeróbico de carbohidratos y su compleja composición de lípidos ubicados en la membrana. Esto podría traer como consecuencia mutaciones en el ADN, específicamente en el ADN mitocondrial que durante la vejez las mutaciones se van acumulando y se expanden clonalmente con las consecuentes alteraciones para la función celular que pueden llevar a depresión de la respiración celular, aumento en la formación de radicales y de la susceptibilidad a la apoptosis por estrés oxidativo. (p. 4).

Dentro de las diversas alteraciones que puede sufrir el sistema nervioso central en el presente trabajo se hace énfasis a un tipo de alteración en especial y esta es la enfermedad neurodegenerativa, trastorno del cual se hablará más detalladamente en la siguiente sección.

Enfermedades Neurodegenerativas

Según Goodman y Gilman (2012) las enfermedades neurodegenerativas se encuentran caracterizadas por la pérdida progresiva e irreversible de neuronas, dentro de las distintas enfermedades neurodegenerativas se encuentra el Alzheimer la cual presenta desaparición de neuronas de estructuras de los ganglios basales que trae como consecuencia anomalías en el control de los movimientos, en la pérdida de neuronas del hipocampo y en la corteza que deterioran la memoria y la capacidad cognitiva. También se encuentran trastornos como el Parkinson, Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica, dentro de las patologías neurodegenerativas más frecuentes y que más generan una problemática en el área salud y en la sociedad actual. (p. 635).

Cada una de las enfermedades neurodegenerativas mencionadas pueden ser de naturaleza familiar, es decir, se puede transmitir por herencia como por defectos genéticos, también pueden verse influidos por factores ambientales que intervienen en el momento que comienza la patología y en la rapidez con la que se logra desarrollar los síntomas del padecimiento. Entre los factores causantes de este tipo de enfermedades se han propuesto agentes infecciosos, las toxinas del entorno y el daño cerebral adquirido. El autor menciona que la edad es un factor importante para este tipo de complicaciones y hace referencia que:

El envejecimiento se acompaña de deterioro progresivo de la capacidad de las neuronas para efectuar el metabolismo oxidativo, en parte tal vez por la acumulación progresiva de mutaciones en el genoma mitocondrial. Como consecuencia de las menores capacidades oxidativas está la producción de compuestos reactivos como el peróxido de hidrógeno y radicales de oxígeno. Estas especies reactivas, en caso de no ser antagonizadas, pueden dañar el ADN, ocasionar peroxidación de lípidos de membrana y la muerte de la neurona; todo lo anterior ha sido el punto de partida para buscar fármacos que intensifiquen el metabolismo celular y estrategias antioxidantes como tratamientos para evitar o retardar las enfermedades degenerativas. (Goodman y Gilman, 2012, p. 635-637).

A medida que las personas presentan daño a nivel neuronal las consecuencias son cada vez mayores y la posibilidad de presentar trastornos cognitivos se incrementa, los trastornos cognitivos son problemas que afectan la capacidad mental de quien los presenta y son explicados en la siguiente sección.

Trastornos Cognitivos

Los trastornos cognitivos son de gran importancia en el área de salud debido a que presentan un gran efecto sobre las actividades cotidianas y en la autonomía de la persona adulta mayor, a medida que el trastorno avanza la persona afectada tiende a perder su autonomía reflejando dificultad para realizar actividades básicas como alimentarse, bañarse o vestirse. Las actividades que son realizadas a diario se clasifican en tres categorías: tareas básicas para el cuidado personal o actividades básicas de la vida diaria, actividades instrumentales de la vida diaria y movilidad. Está demostrado que las mujeres son las que más frecuentemente tienen dificultades en cuanto a movilidad, funcionalidad física e instrumental y que esta dificultad se incrementa con la edad. (Fernández, 2008, p. 10).

Este mismo autor se refiere a el trastorno cognitivo como “decaimiento progresivo de la capacidad mental en el que la memoria, la reflexión, el juicio, la concentración, el seguimiento de instrucciones y la capacidad de aprendizaje disminuyen”. En cuanto al deterioro progresivo que se presenta puede afectar rasgos de la personalidad de la persona y es por esta razón que es de gran relevancia conocer el estado de la población en este aspecto. Datos indican que la incidencia en mujeres es mayor y que las que se encuentran con mayor exposición a presentar algún tipo de trastorno cognitivo son aquellas que viven fuera del Gran Área Metropolitana (GAM). (p. 11). (Tabla 1)

Tabla 1. Grado de depresión y deterioro cognitivo según, sexo, edad y área de residencia.

Indicador	Total	Sexo		Edad (en años)			Área de residencia	
		Hombres	Mujeres	65-69	70-79	80+	GAM	Resto del país
Estado anímico								
Según Escala Yesavage								
Normal(0-5)	82,7	85,7	79,9	81,6	84,3	80,4	86,3	78,1
Riesgo de depresión(6-9)	11,1	9,1	12,9	11,5	9,8	14,0	8,7	14,1
Deprimido(10+)	6,3	5,2	7,2	6,9	5,9	5,6	5,0	7,8
Deterioro cognitivo								
Según Mini-mental Folstein								
Sin deterioro(14-15)	27,9	26,0	29,6	26,8	13,0	27,9	32,7	22,3
Moderado(10-13)	53,8	57,3	50,7	57,8	43,1	53,8	50,8	57,3
Severo(0-9)	18,3	16,8	19,7	15,4	43,9	18,3	16,5	20,5

Nota: Fernández (2008).

Birkenhager (2007) menciona que eventualmente el deterioro o trastorno cognitivo puede llevar a la demencia al haber una pérdida progresiva de la memoria, así como desorientación en espacio y tiempo, además señala como dos causas comunes de demencia la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular y su dificultad para lograr diferenciar una de la otra. Para ambos tipos hay características que se pueden identificar como lo es la presencia del genotipo A4, daños ateroscleróticos y la presencia de presión arterial alta en las personas que lo padecen. (p. 1).

El autor anterior señala que la hipertensión ocurre frecuentemente como una enfermedad adicional a la demencia vascular y degenerativa, es por esta razón que ciertos fármacos antihipertensivos pueden enlentecer los daños provocados por este trastorno. (Birkenhager, 2007, p.2).

Factores de Riesgo

La OMS define factor de riesgo como “cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión”. Además, menciona que a medida que el sujeto presente más factores de riesgo, la probabilidad de experimentar cierta patología aumentará. (p.1).

Birkenhager (2007) menciona que poder identificar los factores de riesgo de este tipo de trastornos es complicado, sin embargo, la gran mayoría de ellos se encuentran relacionados con los trastornos vasculares, esto por el motivo de que existe una gran posibilidad de que formen parte del desarrollo de los dos tipos de demencia ya mencionados anteriormente, por lo tanto, el autor señala que el control oportuno y constante de hipertensión sería la medida más adecuada para poder defenderse en contra de la demencia. (p. 2).

El autor anterior sobre la relación existente entre la presión arterial y la demencia expone que:

La presión arterial en personas hipertensas no dementes de 70 años o mayores pueden caer inesperadamente poco antes del inicio de la demencia. Este es especialmente el caso para aquellos con anomalías en la sustancia blanca en la investigación de imágenes. (Birkenhager, 2007, p.2)

Se piensa que la pérdida degenerativa de la homeostasis de la presión arterial que se encuentra controlada neuralmente podría tener un papel fundamental para la mayoría de las explicaciones o causas de la demencia. (Birkenhager, 2007, p.2)

Tipos de Trastornos Cognitivos

Los trastornos cognitivos son un conjunto de síntomas y trastornos que tienen en común el afectar las funciones cognitivas superiores y en el que se logra identificar una causa orgánica o física que resulta ser muy evidente, dentro de los cuadros clínicos que mayormente se presentan se menciona lo siguiente:

En algunos cuadros la sintomatología inicial es semejante al de otras manifestaciones psicopatológicas (síntomas depresivos que anteceden a la demencia) e, igualmente, es difícil entender el despliegue o relevancia de cierta sintomatología sin conocer las características previas del paciente (comportamientos y actitudes que ahora son marcados o que se desdibujan). (Rodríguez, 2005, p.1).

Rodríguez (2005) menciona que las clasificaciones internacionales conservan la denominación de Trastornos Mentales Orgánicos y que dentro de esa agrupación se encuentran las demencias, el síndrome amnésico orgánico, delirium, trastornos mentales debidos a una enfermedad y trastornos de la personalidad y del comportamiento, entre otros. (p.1). En el presente trabajo se hará mayor enfoque a ciertos trastornos como la demencia y de ello se hablará a continuación.

Demencia.

Delgado (2009) define la demencia como “Trastorno cerebral adquirido, crónico y progresivo, que afecta el intelecto y la conducta y que es de magnitud suficiente para comprometer las actividades habituales de la vida del paciente”. (p. 1).

Para un diagnóstico adecuado es ideal contar con el historial clínico del afectado, en dicho historial se debe adjuntar la forma de inicio y progresión de las alteraciones cognitivas, se debe especificar si hay presencia o no de alteraciones conductuales. Para el examen físico se debe buscar signos como focalidad neurológica o parkinsonismo, pensando en otros de los tipos de demencia que existen, como el deterioro cognitivo vascular o demencia por cuerpos de Lewy. Adicional a esto se debe realizar pruebas complementarias como neuroimágenes y exámenes serológicos para descartar otras patologías. (Delgado, 2009, p. 3).

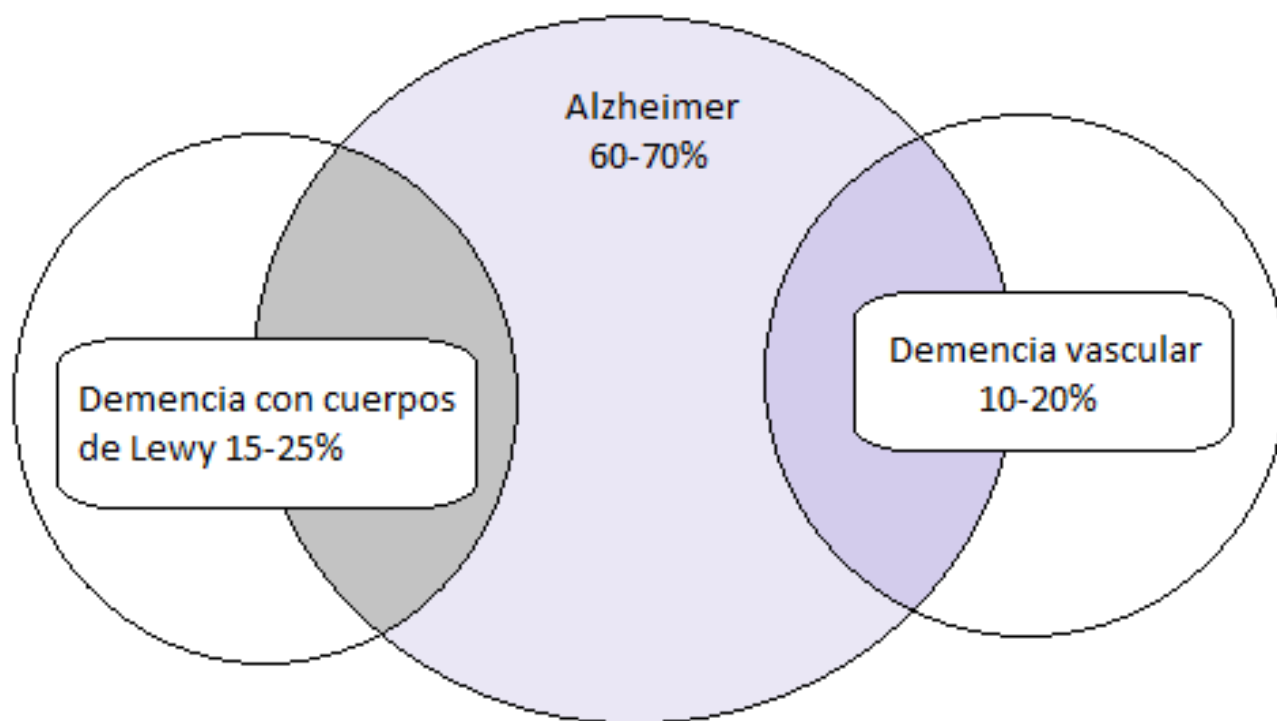
Es caracterizada por una alteración de la memoria que se relaciona con el déficit de otras funciones como el lenguaje, la capacidad motora e incluso el reconocimiento de estímulos, de igual forma es comúnmente frecuente que el paciente presente a su vez cambios en la personalidad antes o después de haber iniciado el deterioro de la memoria. (Kaplan y Sadock, 2015, p. 503).

Amosa (2014) declara que gran parte de las demencias son irreversibles y no tienen tratamiento, sin embargo, es importante identificar aquellos tipos de demencias que tienen altas posibilidades de ser tratables y buscar enlentecer el proceso de las demencias que no, es por esta razón la importancia del diagnóstico el cual el autor menciona es clínico y evalúa gran cantidad de factores como los electrolitos séricos, la prueba de función hepática y tiroidea, niveles de vitamina B₁₂, entre otros. También se realizan pruebas como una mini prueba mental (minimal test), que permite realizar un estudio rápido de la condición de la persona, se puntúa en una escala de 0 a 30 siendo normal de 27 a 30 puntos, deterioro cognitivo ligero de 24 a 27 y demencia por debajo de los 24 puntos. (pp. 14-16).

Dentro de las demencias, la enfermedad del Alzheimer es de la más comunes y una de las mejores conocidas, los síntomas más evidentes de esta patología son aquellos que se encuentran asociados a la pérdida de memoria, aunque existe la posibilidad de que a una gran cantidad de pacientes se les manifiesten otros tipos de síntomas adicionales al desarrollar demencias de origen

mixto, comúnmente el Alzheimer se encuentra entrelazado con la demencia por cuerpos de Lewy o con demencias vasculares. (Kaplan y Sadock, 2015, p. 504). (ver figura 3)

Figura 3. Demencia mixta: solapamiento de Alzheimer con otras demencias.



Nota: Kaplan y Sadock (2015).

Objetivar las alteraciones cognitivas encontradas en la historia podría ser de gran ayuda para la evaluación neuropsicológica, mediante pruebas estructuradas que permiten determinar los dominios cognitivos afectados y sirven como diagnóstico diferencial del deterioro cognitivo precoz y la demencia. Se debe evaluar la capacidad de retener información, la capacidad de almacenar y recordar información, las funciones ejecutivas, la capacidad de organizar los elementos en el espacio, el lenguaje expresivo y el razonamiento abstracto. (Delgado, 2009, p. 3)

La demencia a nivel de Sistema Nervioso es uno de los trastornos más importantes, la prevención de este tipo de trastornos cognitivos han sido un gran desafío durante años es por esta razón que la identificación de los factores de riesgo para esta condición deben ser prioridad ya que permiten un mejor enfoque para una posible prevención temprana. Los subtipos de demencia más comunes son la enfermedad de Alzheimer consecuencia de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares con marcada atrofia cerebral, y la demencia vascular que se encuentra relacionada con el daño cerebrovascular. (Hanon, 2003, p. 1).

Amosa (2014) declara que la demencia es la causa principal de incapacidad a largo plazo de las personas adultas mayores, nombrando que afecta al 2% de la población con edades entre los 65 y 70 años y en un 20% a las personas que son mayores de 80 años, menciona, además, que es un “deterioro crónico de las funciones superiores, adquirido (a diferencia del retraso mental) y en presencia de un nivel de consciencia y atención normales (a diferencia del *delirium*)”. (p. 14).

La incidencia y prevalencia de las demencias, ya sea degenerativas o vasculares aumenta con la edad y se proyecta que el número mundial de personas con demencia de igual forma se incrementará, es por esta razón que esta patología ha cobrado tanta importancia en los últimos años y se busca de estrategias terapéuticas para prevenir o retrasar la aparición de estas enfermedades. (Hanon, 2006, p. 1).

Etiología de la demencia.

La demencia puede tener muchas causas y puede ocurrir por diversos mecanismos, sin embargo, no siempre el conocer los mecanismos patogénicos implica tener un medicamento específico para el trastorno debido a que resulta ser muy complicado poder traducir la información obtenida. Existen diversas hipótesis que buscan explicar el porqué se da este problema a este nivel, sin embargo, las teorías que toman mayor fuerza son las relacionadas con la patología amiloide que

intenta conducir a los nuevos fármacos hacia el metabolismo del amiloide en la enfermedad del Alzheimer. Ver tabla 2. (Kaplan y Sadock, 2015, p. 504).

Tabla 2. Características clínicas de algunas demencias degenerativas.

Trastorno	Patogenia
Enfermedad de Alzheimer	Amiloidopatía / taupatía
Demencia por cuerpos de Lewis	Alfasinucleinopatía
Demencia en enfermedad de Parkinson	
Atrofia multisistémica	
Demencia frontotemporal	Taupatía
Parálisis supranuclear progresiva	
Degeneración corticobasilar	
Enfermedad de Huntington	Repetición de trinucleótidos
Atraxia espinocerebelosa	
Enfermedad de Wilson	Tóxica / metabólica
Leucodistrofia meracromática	Leucodistrofia
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (encefalopatía espongliforme bovina)	Demencias relacionadas con presiones
Enfermedad de Gerstmann (demencia talámica)	

Nota: Kaplan y Sadock, (2015).

Tipos de demencia.

Cano (2007) expone que existen distintas formas en las que se puede clasificar a las demencias y esta clasificación puede depender de factores tales como las manifestaciones clínicas que presenten, su etiología o hallazgos anatomopatológicos. En la mayoría de los casos se agrupa en tres tipos: degenerativas primarias, las vasculares y las secundarias. Ver tabla 3. (p.29).

Tabla 3. Clasificación etiológica de las demencias.

Demencias degenerativas primarias	Demencias secundarias
Enfermedades degenerativas	Enfermedades infecciosas
Enfermedad de Alzheimer Enfermedad de Pick Parálisis supranuclear progresiva Complejo ALS/Parkinson/demencia Demencia por cuerpos de Lewy Enfermedad de Huntington Degeneración córtico-basal Demencias frontotemporales Demencias por cromosoma 17	Meningitis tuberculosa Meningoencefalitis por hongos Meningoencefalitis crónicas virales Neurosifilis Enfermedad de Lyme Abscesos cerebrales Encefalitis parasitarias Complejo demencia/sida Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Enfermedades desmielinizantes	Deficiencias vitamínicas
Esclerosis múltiple Esclerosis lateral amiotrófica	Deficiencia de vitamina B12 Deficiencia de ácido fólico
Enfermedades priónicas	Enfermedades metabólicas
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob Enfermedad de German-Strausler-Scheinker	Hiper e hipoparatiroidismo Hiper o hipotiroidismo
Demencias vasculares	Otras
Demencia multiinfarto Demencia lacunar Enfermedad de Binswanger Hemorragias subaracnoideas repetidas Vasculopatías cerebrales inflamatorias Enfermedad de CADASIL	Hidrocefalia de presión normal Enfermedades neuronales de depósito Intoxicación con bromuro Intoxicación con metales pesados (mercurio, plomo o arsénico) Trauma cerebral (demencia pugilística) Tumores cerebrales

Nota: Cano (2007).

En cuanto a las demencias degenerativas primarias Cano (2007) manifiesta que dentro de las demencias más importantes en esta categoría se encuentra la enfermedad de Alzheimer, siendo esta un prototipo de las demencias degenerativas primarias y la que en mayor medida prevalece en el mundo. Otra de las demencias más importantes es la enfermedad de Parkinson ya que esta es de las más conocidas y la que presenta mayor prevalencia en las subcorticales y donde hay mayor cantidad de avances a nivel terapéutico. (p.3).

Por otro lado, las demencias vasculares, según el autor anteriormente mencionado, son de los segundos trastornos más frecuentes, y se presentan debido a lesiones cerebrales extensas, suelen ser común como consecuencia de eventos cerebrovasculares. Es muy frecuente la confusión y la difícil diferenciación entre este tipo de demencias y las demencias degenerativas primarias que de igual forma pueden presentarse en forma mixta, en las personas que presentan alguno de estas demencias en gran cantidad de ocasiones se encuentra asociada la otra, por lo que las dos demencias coexisten entre sí. (Cano, 2007, pp. 3-4).

El otro tipo y el último son las demencias secundarias, Cano (2007) expresa que alguna de las demencias que se encuentran en este grupo pueden ser reversibles o al menos se puede controlar su evolución. Dentro de las más importantes se encuentra el hipotiroidismo, el déficit de vitamina B12 o de ácido fólico, así como también la hidrocefalia de presión normal, entre otras. (p. 4).

Las manifestaciones clínicas de las demencias en general suelen ser las mismas de los criterios diagnósticos, la principal alteración que se logra evidenciar es cuando se presenta algún problema en la memoria y es la razón más frecuente por la que las personas van a consulta. Usualmente los olvidos son los que se asocian con la memoria de largo plazo, aunque también se puede presentar problemas con la memoria a corto plazo o también llamada memoria de trabajo. (Cano, 2007, p.4).

Continuando con lo dicho por el autor anterior la enfermedad del Alzheimer suele iniciar con uno de los tipos de memoria, la cual es llamada memoria episódica y es definida como “memoria episódica constituye el conjunto de recuerdos ligados a espacio y tiempo (dónde y cuándo sucedieron los hechos) y, en particular, se refiere a una memoria autobiográfica”. (Cano, 2007, p.4).

Otros tipos de manifestaciones por considerar es el lenguaje de la persona, ya que puede presentar afasias lo cual Cano (2007) menciona es de los cambios que más se refieren, así como la incapacidad de reconocer objetos (agnosias) o realizar ciertas tareas (apraxias). Existen otros tipos de alteraciones que se ven afectadas, tales como las funciones ejecutivas: la planeación, secuenciación, abstracción, juicio y raciocinio, por lo que es importante también tomarlas en cuenta y evaluarlas ya que pueden surgir inclusive al inicio de la enfermedad. (p.4).

Dentro de los tipos de demencias que existen hay algunas que son de gran relevancia en el presente trabajo por lo que se entrará más en detalle buscando tener más conocimiento sobre las demencias tales como el Alzheimer y las vasculares.

Alzheimer.

Amosa (2014) define el Alzheimer como “una degeneración progresiva y selectiva de poblaciones neuronales en el córtex entorrinal, hipocampo, cortezas de asociación temporal, frontal y parietal, núcleos subcorticales y núcleos del tronco y núcleos del rafe”. Además, menciona que esta patología es la causa más frecuente de demencia y que presenta un inicio de los síntomas alrededor de los 65 años y que duplica la prevalencia cada 5 años. Lo que ocurre en sí es una pérdida de neuronas se traduce a una atrofia generalizada, siendo más grave en los lóbulos temporales, que a su vez se acompaña de dilatación secundaria del sistema ventricular. (p. 15).

Los tratamientos actuales para la enfermedad de Alzheimer tienen el fin de reducir los síntomas, no existe una cura por lo que la enfermedad finalmente es fatal. Se estima que la supervivencia después de iniciar la patología es de 3 a 20 años, con un promedio de que a los 8 años después, los síntomas empiezan a ser más evidentes. El Alzheimer puede no causar la muerte de forma directa, pero predispone a las personas que lo padecen a sepsis, neumonía, asfixia, deficiencias nutricionales y a traumatismos. (Dipiro, 2008, p. 1052).

Pichot (1995) menciona que el Alzheimer presenta una prevalencia que se encuentra entre el 2 y el 4% de la población con edades de 65 años o más y señala que la prevalencia aumenta de forma proporcional con la edad, en especial cuando es después de los 75 años. El curso de la enfermedad por lo general tiende a progresar de forma lenta, es habitual que el inicio sea insidioso, con rápidos déficit de memoria y el desarrollo de problemas tales como afasia, apraxia y agnosia estos manifestados con el paso de los años. En algunos casos en particular las personas que presentan la enfermedad pueden desarrollar cambios de personalidad o aumento de la irritabilidad en momentos donde apenas está iniciando la patología. Cuando el trastorno resulta ser avanzado puede haber escenas donde la persona presente alteraciones de la marcha, alteraciones motoras e inclusive postración en cama, esto en casos donde la demencia se encuentra en fases muy avanzadas, la duración aproximada de la enfermedad desde el momento en el que se empiezan a presentar los síntomas a la muerte es de 8 a 10 años. (p. 166-167).

Etiología del alzheimer.

El autor anterior señala que la enfermedad del Alzheimer es desconocida pero varios indicios apuntan a que hay una gran influencia de factores genéticos y ambientales, el Alzheimer heredado representa en promedio un 1% de 7 casos, la aparición temprana de la enfermedad puede atribuirse a alteraciones en los cromosomas 1, 14 o 21, o también a mutaciones de un gen localizado, el cual tiene mecanismos que influyen en la aparición de la enfermedad tal y como menciona el autor:

La mutación de los genes provoca la producción de una proteína llamada presenilina o una proteína estructuralmente similar llamada presenilina 2, que es producida por un gen en el cromosoma 1. Tanto la presenilina 1 como la presenilina 2 codifican proteínas de membrana que pueden estar involucradas en el proceso precursor de la proteína amiloide, los científicos han identificado más de 160 mutaciones en genes de presenilina, y estas mutaciones parecen dar como resultado una actividad reducida de la secretasa, una enzima importante en la formación del péptido beta-amiloide. La proteína precursora amiloide (APP) está codificada en el cromosoma 21.

Solo un pequeño número de casos de AD familiar de inicio temprano se han asociado con mutaciones en el gen APP, lo que resulta en una superproducción de β AP o un aumento en la proporción de terminación de β AP. Se cree que la susceptibilidad genética a AD esporádica de inicio tardío es principalmente vinculado al genotipo de apolipoproteína E (apo E). Hasta ahora, la contribución de otros genes candidatos parece ser menor, aunque la EA puede ser una enfermedad heterogénea resultante de interacciones complejas entre múltiples genes de susceptibilidad y factores ambientales.

El gen responsable de la producción de apoE se encuentra en el cromosoma 19. Hay tres subtipos principales o alelos de apoE (p. Ej., ApoE2, apoE3 y apoE4). Los seres humanos heredan una copia del gen apoE de cada padre. Se cree que la herencia del alelo apoE4 explica gran parte del riesgo genético en la EA esporádica. El mecanismo por el cual la apo E4 confiere un mayor riesgo es desconocido, aunque la apo E4 se asocia con otros factores que pueden contribuir a la patología AD, como anomalías en las mitocondrias, disfunción del citoesqueleto y bajo consumo de glucosa. El grado de riesgo depende de tales factores como el número de copias de apo E4, edad, etnia y género. En general, aproximadamente el 40% de los pacientes con EA de inicio tardío tienen al menos una copia de apo E4. (p. 1052).

Por lo tanto, según lo anterior, las personas con apoE4 tienen un mayor riesgo y las personas que heredan dos copias de apoE4 incluso hasta el 90% de probabilidad de desarrollar la enfermedad de Alzheimer a la edad de 80 años, estas con síntomas tempranos en comparación con aquellos que tienen 0 a 1 copias de la apo enzima. (Dipiro, 2008, p. 1052).

Pichot (1995) se refiere al Alzheimer por el momento de inicio de este tipo de demencia y en la edad en la que empieza a mostrar ciertas manifestaciones, lo clasifica según los subtipos y especificaciones de la siguiente forma. (p.165) Ver tabla 4.

Tabla 4. Subtipos especificaciones de la demencia tipo Alzheimer.

Subtipos	Especificaciones
Inicio temprano	Este subtipo se usará si el inicio de la demencia se presenta a los 65 años o antes.
Inicio tardío	Este subtipo se usará si la demencia se inicia después de los 65 años.
Deben utilizarse los siguientes subtipos (cada uno con su propio código) para indicar el síntoma predominante del cuadro clínico actual:	
Con ideas delirantes	Este subtipo se usa si las ideas delirantes constituyen los síntomas predominantes.
Con estado de ánimo depresivo	Se usa este subtipo si predomina un estado de ánimo depresivo (incluyendo los cuadros clínicos que cumplen los criterios para episodio depresivo mayor). No se establecerá un diagnóstico separado de trastorno del estado de ánimo debido a una enfermedad médica.
No complicado	Se usa este subtipo si ninguno de los subtipos mencionados resulta predominante en el cuadro clínico actual.

Nota: Pichot (1995).

Fisiopatología

La fisiopatología de esta enfermedad, según el autor anterior, se caracteriza por placas neuríticas y ovillos neurofibrilares que son lesiones en las áreas corticales y en el lóbulo temporal del cerebro, además de las lesiones hay degeneración de las neuronas, sinapsis y atrofia cortical, algunos signos pueden presentarse también en la vejez o en otras enfermedades, pero la concentración es significativamente mayor en el Alzheimer. Cabe resaltar que la fisiopatología de esta enfermedad no se encuentra del todo definida, pero se han propuesto varios mecanismos que explican los cambios que sufre el cerebro ante tal patología, dentro de los mecanismos se encuentra la agregación de la proteína beta amiloide, procesos inflamatorios, disfunción neurovascular, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial. (pp. 1052-1053).

Hipótesis de la cascada amiloide

Las placas amiloides son también llamadas placas neuríticas y son consecuencia de lesiones extracelulares que se encuentran en el cerebro y en la vasculatura cerebral, consisten en proteínas llamadas β AP que a su vez son producidas por una proteína más grande llamada proteína precursora amiloide (APP) la cual sus funciones fisiológicas se cree que contribuyen en una función neuronal adecuada y en el desarrollo cerebral, Dipiro (2008) describe que la hipótesis de la cascada amiloide fue propuesta como el:

Procesamiento de APP alterado que condujo a la producción de AP β , β AP dio lugar a placas, neurodegeneración inducida por placas, y esta pérdida neuronal dio como resultado el síndrome de demencia clínica típico de AD. No se pudo demostrar que la mutación de APP fuera una causa común de AD, los hallazgos de otras investigaciones genéticas y moleculares también respaldaron la hipótesis de la cascada de amiloide. Específicamente, las mutaciones en otros dos genes, presenilina 1 en el cromosoma 14 y presenilina 2 en el cromosoma 1, también se demostró que causan variantes de inicio temprano, autosómica dominante.

Datos más recientes sugieren que los productos del gen presenilin forman parte de la γ complejo de secretasa que está tan íntimamente involucrado en el procesamiento de APP. La hipótesis de la cascada de amiloide ha evolucionado sustancialmente desde su formulación inicial. Mientras que β AP secuestrado en placas se propuso en un principio para representar las especies tóxicas críticas, versiones más recientes de la hipótesis suponen β AP que no está secuestrado en placas realmente conduce la enfermedad. Aun así, la hipótesis de la cascada amiloide parece más aplicable en casos de inicio temprano, AD autosómica dominante. Sin embargo, tales casos comprenden menos del 1% de AD, y no está claro si es razonable extrapolar etiológicamente a la forma tardía (que afecta a la mayoría de los afectados). Queda por ver si los individuos con AD de inicio tardío también tienen variaciones genéticas que promueven una amiloidosis β AP primaria.

La hipótesis de la cascada amiloide ha ido variando conforme con el tiempo, se cree que sería de gran evidencia someter la hipótesis a una prueba práctica basada en la terapia dado que si los tratamientos reducen de manera eficiente la producción de AP β o eliminan el AP β cerebral pero no consiguen detener la progresión de la enfermedad se argumentaría que la amiloidosis no es la causa primaria en la mayoría de los pacientes con EA. (p. 1053)

El autor Kaplan y Sadock (2015) se refiere a la hipótesis amiloide indicando que la enfermedad del Alzheimer se centra en la formación de placas amiloides las cuales resultan ser tóxicas y ser resultado de un proceso anormal de los péptidos de amiloide, por lo tanto, son llamados A β . Los A β tienen propiedades antioxidantes, además pueden regular el transporte de colesterol y pueden influir en el proceso de reparación de los vasos sanguíneos, se cree que puede servir como sellante en las áreas que se encuentran con algún tipo de daño o de fuga, esto posiblemente con el objetivo de proteger de un futuro daño cerebral agudo. (p. 505).

Continuando con el autor anterior, este menciona que debido a que el Alzheimer tiene su origen por la formación de péptidos A β , puede darse un depósito de amiloide que tiene como finalidad destruir las neuronas del cerebro, debido a esto se compara con lo que sucede cuando el depósito de colesterol es mayor a lo óptimo, ya que al acumularse puede provocar arteriosclerosis de esta misma forma el exceso en la formación de péptidos o alguna modificación en la eliminación puede causar problemas importantes. (Kaplan y Sadock, 2015, p. 505).

Para mejorar el diagnóstico de esta patología Kaplan y Sadock (2015) expresa que se toma en cuenta ciertos criterios, el primero consiste en expandir el conocimiento que se tiene sobre Alzheimer mediante la inclusión de tres fases que permiten reflejar los cambios funcionales y estructurales que se van produciendo con base a como va avanzando la enfermedad a lo largo del tiempo, inicia desde una afección a nivel cognitivo normal, próximamente se desarrollan cambios cognitivos leves y finalmente se proyecta la enfermedad como tal. Como segundo criterio diagnóstico se encuentran los biomarcadores de amiloidosis (acumulación amiloide) y de neurodegeneración. Con respecto a las fases de la enfermedad de Alzheimer se irán detallando a continuación. (p. 506). En el siguiente segmento se hablará de las fases que forman parte de la enfermedad de Alzheimer de los autores Kaplan y Sadock (2015).

Primera fase de la enfermedad de Alzheimer (amiloidosis asintomática).

Se dice que esta enfermedad se va desarrollando por fases, la primera fase consiste en la aparición de las primeras placas, las cuales resultan ser asintomáticas, pero a medida que se va acumulando llega a una cantidad suficiente para desencadenar a neurodegeneración, luego de este punto se desarrolla de tal forma que lleva hasta la demencia; aún no se sabe si el amiloide es parte o un derivado del proceso neurodegenerativo o más bien es quién lo impulsa. (Kaplan y Sadock, 2015, p. 511).

La sintomatología presentada en las fases posteriores no son consecuencias de las placas amiloides como tal, sino más bien de la neurodegeneración que ocurrirá tiempo después de comenzar los problemas, por lo tanto, la fase más importante en cuanto a la progresión de la enfermedad como tal es la fase sintomática y en donde se sugiere que la deposición $A\beta$ se encuentra fuertemente relacionada con la atrofia de materia gris en hipocampo. La atrofia y adelgazamiento cortical en el hipocampo son factores que se pueden identificar mucho tiempo antes de que inicie la demencia, es esta la razón de la importancia de los biomarcadores ya que permiten identificar y abordar un proceso que suele ser continuo en cuanto a la formación de placas y ovillos que provocan un avance progresivo hacia la demencia. (Kaplan y Sadock, 2015, p. 513).

Kaplan y Sadock (2015) señala que la primera fase también es llamada fase presintomática y en esta se pueden presentar distintos factores de riesgo que podrían contribuir a acelerar el ritmo o aumentar la probabilidad de que se de la demencia, entre los factores riesgo se encuentra la depresión, la diabetes mellitus tipo 2, el genotipo ApoE4 y enfermedades de tipo vascular como la embolia cerebral. La relación existente entre la diabetes y este tipo de trastornos se debe a que los péptidos amiloides tóxicos se encuentran sobre expresados en las células de grasa en aquellas personas obesas y en el cerebro de aquellos que presentan Alzheimer con demencia. (p. 515).

La insulina por lo tanto, se encarga de modular la liberación de neurotransmisores, así como la actividad de la tubulina, la supervivencia neuronal y también se encarga de la plasticidad sináptica, es por esta razón que cuando hay una pérdida de insulina por diabetes resulta ser un problema si el objetivo es prevenir la demencia de Alzheimer, este indicio señala que si se previene los factores de riesgo de la diabetes tipo 2 también se estaría ayudando a prevenir la progresión de la enfermedad de Alzheimer. (Kaplan y Sadock, 2015, p.515)

Relacionado con los factores de riesgo y aquellos factores que podrían por lo contrario ayudar a fomentar el envejecimiento sano del cerebro menciona: ver tabla 5.

Tabla 5. Factores que podrían contribuir a un envejecimiento sano del cerebro.

• Una dieta sana.	• Estimulación cognitiva.
• Sueño adecuado.	• Tratamiento de la depresión optimizado y de otras enfermedades mentales.
• Ejercicio diario.	• Meditación y otras estrategias de toma de consciencia.
• Estilo de vida activo.	• Actividades espirituales.
• Actividades de ocio.	• Control de factores de riesgo vascular (hipertensión, diabetes, dislipidemia, obesidad).

Nota: Kaplan y Sadock, (2015).

Segunda fase de la enfermedad de Alzheimer: deficiencia cognitiva leve.

Es también llamada la fase de “enfermedad de Alzheimer predemencia”, es la etapa sintomática que se presenta antes de dar inicio la demencia como tal de amiloidosis más neurodegeneración. El autor menciona que en este punto las personas que se ven afectadas por este trastorno presentan algunas quejas en común como la dificultad de recordar nombres, encontrar la palabra correcta, recordar donde están ubicados ciertos objetos y para concentrarse. Cuando estos episodios se presentan y hay ausencia de otros tipos de trastornos tales como depresión, trastorno de ansiedad, trastorno del sueño o trastorno por déficit de atención e hiperactividad, entonces se habla de deficiencia cognitiva leve. (Kaplan y Sadock, 2015, pp. 515-516)

Continuando con lo dicho por el autor anterior el síntoma más común en los pacientes que tiene una deficiencia cognitiva leve es la deficiencia en la memoria y esa notoria dificultad en aprender o retener información nueva, además es característico que las personas con el genotipo E4 tienen un aumento en la velocidad con la que progresa la deficiencia. Para lograr identificar o predecir el riesgo de progresión es útil la prueba de memoria episódica más la determinación genética de E4. (Kaplan y Sadock, 2015, p.516).

En esta fase es donde se logra observar la deficiencia cognitiva leve del Alzheimer y es de gran importancia el determinar si un paciente con este nivel de deficiencia con memoria episódica presenta neurodegeneración ya que ayuda a distinguir si esa deficiencia cognitiva va a progresar a demencia o no. Los biomarcadores son los encargados en evidenciar este hecho, un biomarcador es definido como “la presencia de tan elevado en el líquido cefalorraquídeo, lo cual se cree que está asociado con pérdida neuronal en el cerebro de los sujetos con Alzheimer porque es también elevado en otras enfermedades. (Kaplan y Sadock, 2015, p.516).

Tercera y última fase de la enfermedad de Alzheimer: demencia.

Con respecto a esta fase Kaplan y Sadock (2015) expresan que ocurre cuando la amiloidosis con neurodegeneración se encuentra más al declive cognitivo, esta fase final del Alzheimer es la demencia y a este nivel afecta de una forma aún más directa la vida cotidiana de la persona. En cuanto al diagnóstico como tal se dice que lo primero que se debe establecer es el diagnóstico de la propia demencia, la cual se realiza con el cumplimiento de varios criterios, los pacientes con una alta probabilidad de presentar la enfermedad de Alzheimer tienen una demencia que es insidiosa al inicio y la cuál a través del tiempo resulta ser dificultosa en cuanto a que empeora y afecta más severamente la función cognitiva, de igual forma se puede presentar en las personas con o sin presencia de amnesia. (p. 519).

Demencia Vascular.

La demencia vascular se refiere a todo aquel trastorno en el que se piensa que factores vasculares intervinieron para el desarrollo del deterioro cognitivo. Esta enfermedad constituye a una forma o tipo de demencia que puede ser prevenible, sin embargo, se requiere de una alta precisión en su diagnóstico para que esto sea posible. Se diferencia de la enfermedad de Alzheimer al presentarse en los pacientes una disfunción en el área subcortical y frontal, la presentación clínica varía según su etiología, el tamaño y la localización del daño vascular. Algunos hallazgos que apoyan el diagnóstico de demencia vascular subcortical son (Tabla 6). (Saúco, 2005, p. 2).

Tabla 6. Hallazgos clínicos que apoyan el diagnóstico de demencia vascular subcortical.

Presencia temprana de anomalías en la marcha (pasos pequeños, arrastrados o marcha apraxoatáxica)
Signos de afectación de primera motoneurona, como asimetría en los reflejos, incoordinación, etc.
Signos parkinsonianos, como bradicinesia, rigidez, alteración de reflejos posturales, etc.
Alteraciones esfinterianas, como incontinencia, urgencia miccional, etc., no atribuibles a uropatía
Disartria, disfagia, síndrome pseudobulbar
Síntomas comportamentales y psicológicos, como cambios de personalidad, labilidad emocional, retraso psicomotor y depresión

Nota: Saúco (2005).

La prevalencia de la demencia vascular es menos frecuente que la enfermedad de Alzheimer tiende a iniciar de manera brusca y conforme progresa presenta un curso fluctuante, por etapas, ya

que se caracteriza de cambios de la actividad de la persona, cambios que suceden de forma rápida, aunque esta frecuencia a veces suele ser variable y puede comenzar rápidamente con un deterioro gradual. En estos casos la importancia de un tratamiento precoz de la hipertensión y de la enfermedad vascular puede ayudar de gran manera al enlentecimiento de la progresión de la enfermedad. (Pichot, 1995, p.171).

El autor expresa que:

La ausencia de criterios claros y ampliamente aceptados para su diagnóstico clínico y patológico es un problema considerable. La elección de unos u otros criterios para el diagnóstico de esta entidad influye significativamente tanto sobre su incidencia y prevalencia como sobre su diagnóstico y consecuente manejo terapéutico. (Saúco, 2005, p. 2).

Las demencias de tipo vasculares Picho (1995) los clasifica por subtipos de la siguiente forma. Ver tabla 7.

Tabla 7. Subtipos y especificaciones de la demencia vascular.

Subtipos	Especificaciones
Con ideas delirantes	Se usa este subtipo si el síntoma predominante son las ideas delirantes.
Con estado de ánimo depresivo	Se usa este subtipo si el estado de ánimo depresivo (incluyendo los cuadros clínicos que cumplen criterios para el episodio depresivo mayor) es predominante. No debe realizarse el diagnóstico por separado de trastorno del estado de ánimo debido a una enfermedad médica.

No complicado	Se utiliza este subtipo si ninguno de los subtipos mencionados es predominante en el cuadro clínico actual.
----------------------	---

Nota: Pichot (1995).

Alteraciones del comportamiento

En los diferentes tipos de demencia ocurren ciertas manifestaciones clínicas que se deben evaluar por lo que son de gran importancia y fueron mencionadas anteriormente, sin embargo, cabe destacar también las alteraciones o trastornos que ocurren en el comportamiento de la persona e inclusive de quienes lo rodean. La causa más frecuente e importante es la fatiga de la persona encargada del paciente con demencia, así como las alteraciones que influyen en la calidad de vida tanto de la persona que presenta el trastorno como de quienes lo rodean. (Cano, 2007, p. 5).

Cano (2007) al respecto de las alteraciones del comportamiento menciona que:

Muchos trastornos del comportamiento en las demencias no tienen relación con el grado de deterioro cognoscitivo y superan lo que se espera para la duración y gravedad de la enfermedad. Estas alteraciones pueden deberse a causas físicas, psicológicas, ambientales o sociales, y cuando se reconocen, podrían ser eliminadas, modificadas y algunas prevenidas. Otras posibles causas de las alteraciones del comportamiento se relacionan con las demencias frontotemporales o en estadios avanzados de la enfermedad de Alzheimer. (p. 5).

Con respecto a las demencias frontotemporales estas son la segunda causa de demencia y se caracterizan por presentar alteraciones en el comportamiento, en cuanto a sus manifestaciones clínicas son muy variadas y en donde hay una clasificación de los cuadros degenerativos que se divide en la variante frontal, la demencia semántica y la afasia primaria progresiva. (Cano, 2007, p.5). Estas serán descritas a continuación una por una.

Variante frontal.

Con respecto a la variante frontal el autor expresa que es de las más frecuente de las demencias llamadas frontotemporales, es una alteración clásicamente presenil que presenta una alta incidencia en la familia y es caracterizada por cambios profundos del carácter y alteraciones en la conducta de forma personal y social. (Cano, 2007, p.5).

Cano (2007) describe a las manifestaciones en este tipo de trastorno como:

Los trastornos en el afecto y los síntomas psiquiátricos pueden ser manifestaciones tempranas del declive en las esferas comportamental y cognoscitiva. Típicamente, hay una disminución en el lenguaje y en estados avanzados se llega al mutismo, a pesar de la conservación de las funciones lingüísticas (comprensión, escritura, etc.). La memoria puede ser insuficiente, pero no existe una franca amnesia, al menos al inicio de la enfermedad. (p.5).

Afasia progresiva primaria.

Este tipo de demencia frontotemporales es definida como:

La afasia progresiva primaria es un trastorno selectivo del lenguaje que permanece aislado durante, al menos, dos años. La coexistencia de una apraxia gestual y constructiva y de una acalculia no son criterios de exclusión para este síndrome, puesto que es posible encontrarlos en las lesiones focales agudas responsables de la afasia. (Cano, 2007, p.5).

Siguiendo con el autor anterior, este menciona que generalmente hay una dificultad de la palabra en conjunto con parafasias semánticas, por ejemplo, confundir y decir mesa en lugar de silla, también se puede dar problemas fonológicos donde un ejemplo de esto sería decir “tesa” por

decir “mesa”. Este deterioro progresivo del lenguaje es característico del cuadro de afasia progresiva primaria, este inclusive puede evolucionar a tal manera que la persona puede llegar a presentar mutismo, es decir, quedarse sin habla. (Cano, 2007, p.6).

Demencia semántica.

Cano (2007) menciona lo siguiente sobre el cuadro clínico de la demencia semántica:

El cuadro clínico que presentan los pacientes con demencia semántica se caracteriza por una pérdida del significado de las palabras, aun cuando se conservan los aspectos fonológicos y sintácticos del lenguaje, así como la memoria para los eventos cotidianos. La demencia semántica, como su nombre lo indica, afecta el recuerdo del significado de las palabras tanto en el lenguaje como el reconocimiento visual de los objetos. (Cano, 2007, p.6).

En este caso el anterior autor explica que los pacientes con este tipo de demencia presentan una manifestación clínica muy característica, la cual es el desconocimiento del significado de las cosas, un ejemplo de esto es que se pida una cuchara y la persona no pueda decir qué es, no logra reconocer el utensilio entre varios cubiertos, pero en este caso si es capaz de usarla si es ubicada en el contexto como el decir “se sirve la sopa con la cuchara”. (Cano, 2007, p.6).

Depresión.

Dechent (2008) define que la depresión es un síndrome depresivo que se presenta en personas adultas mayores de 65 años, además, indica que es frecuente en personas con patologías médicas crónicas, deterioro cognitivo o pérdida de la funcionalidad. Es una patología que causa sufrimiento y conflictos en el entorno familiar y una disminución considerable de la funcionalidad en la persona que la padece. (p. 1).

Una de las grandes limitaciones que presenta esta patología es su difícil diagnóstico ya que su presentación clínica es atípica, puede ser influido por factores culturales erróneos que atribuyen la depresión en el adulto mayor como un factor propio de la edad. La depresión se presenta como un trastorno del estado del ánimo, la persona puede encontrarse en la mayoría de los casos melancólico y permanecer con esta sensación durante dos semanas, acompañado de síntomas propios del estado del ánimo como tristeza e irritabilidad, síntomas somáticos como bajo peso, insomnio, cansancio y alteraciones sexuales, y puede presentar síntomas conductuales como dificultad para la concentración y atención, dificultad para memorizar, problemas en la actividad psicomotriz y descuido del peso. (Chavarría, 2015, p. 1).

Chavarría (2015) expresa en relación con los adultos mayores que “la persona con depresión puede presentarse como poli consultante, con múltiples síntomas somáticos, dolencias médicas nuevas o exacerbaciones de síntomas cardiopulmonares, gastrointestinales, dolores articulares, deterioro funcional, fatiga, insomnio, alteraciones del apetito, entre otros”. Es por esta razón que se dificulta el diagnóstico de esta patología, además de otros factores de riesgo que se encuentran asociados con los síndromes depresivos en ancianos tales como: alteraciones en sistema nervioso, factores heredofamiliares y genéticos, comorbilidades con enfermedades somáticas como enfermedades cerebrovasculares, enfermedades metabólicas crónicas y cardíacas, entre otras. También influyen factores que involucran la red familiar y el aislamiento social e inclusive la polifarmacia por fármacos en los que se encuentra los antihipertensivos como propanolol, metildopa, reserpina. (p. 2).

Tipos de depresión.

La depresión es una patología de la cual no hay clasificaciones específicas, sin embargo, hay diversos criterios clínicos que pueden servir como bases para el diagnóstico de la enfermedad y por ende en una correcta elección terapéutica. Dechent (2008) manifiesta que dichos criterios o clasificaciones incluyen la depresión mayor, depresión menor, trastorno distímico y trastorno adaptativo. (Tabla 8 y 9).

Tabla 8. Clasificación de la depresión.

Depresión mayor	Depresión menor
<p>Presencia de 5 o más de los siguientes síntomas: estado de ánimo depresivo, disminución marcada del interés o anhedonia, pérdida importante de peso en ausencia de dieta o ganancia de peso, insomnio o hipersomnia, agitación o lentificación psicomotora, fatiga o pérdida de energía, sentimientos excesivos de inutilidad o culpa, disminución de la capacidad para concentrarse, pensamientos recurrentes de muerte o suicidio.</p> <p>Al menos uno de los síntomas debe ser estado de ánimo depresivo o disminución de interés o anhedonia.</p> <p>Síntomas persisten más de 2 meses, no se explican por otras enfermedades o duelo y provocan malestar clínicamente significativo o deterioro funcional.</p>	<p>Presencia de a lo menos 2, pero menos de 5 síntomas de la depresión mayor (DM).</p> <p>Síntomas persisten más de 2 semanas, no se explican por otras enfermedades o presencia de duelo y provocan malestar clínicamente significativo o deterioro funcional.</p> <p>Diagnóstico sólo es posible en ausencia de historia de DM, distimia, bipolar o alteraciones psicóticas.</p>

Criterios diagnósticos. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales 1994.

Nota : Dechent (2008).

Tabla 9. Clasificación de la depresión.

Trastorno distímico	Trastorno bipolar I	Trastorno adaptativo con ánimo depresivo
<p>Presencia de estado de ánimo depresivo y 2 ó más de los síntomas de la depresión mayor: pérdida o aumento de apetito, insomnio o hipersomnia, fatiga, sentimientos excesivos de inutilidad o culpa, dificultad para concentrarse o tomar decisiones, sentimientos de desesperanza.</p> <p>Duración de 2 años y sin períodos de ausencia de síntomas de más de 2 meses. Ausencia de episodios de DM. No se explican por otras causas, provocan malestar significativo y deterioro funcional.</p>	<p>Cumple criterio de DM y tiene antecedentes de al menos 1 episodio maniaco o episodio mixto.</p> <p>No deben superar los 6 meses después de retirado el evento estresante y provoca malestar significativo o deterioro funcional.</p>	<p>Sujetos que desarrollan estado de ánimo depresivo, tendencia al llanto o desesperanza en los en los 3 meses posteriores a un evento estresante.</p> <p>El duelo no es considerado un evento estresante.</p>

Criterios diagnósticos. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales 1994.

Nota : Dechent (2008).

Síntomas de depresión.

Existe una extensa y variada sintomatología ligada con la depresión y sus síntomas, ya sea tanto a nivel anímico, cognitivo como somático, es por esta razón que hay una gran cantidad de criterios al respecto de las características que permiten realizar un diagnóstico diferencial en esta patología, sin embargo, es posible hacer la distinción de la depresión según su incidencia o momento en el cual dio inicio la patología, es por esto que se clasifica en depresión de inicio temprano y depresión de inicio tardío en donde el primer episodio depresivo se da después de los 60 años. (Dechent. 2008, p. 3).

El auto menciona que en la depresión tardía hay una menor frecuencia de antecedentes familiares que se encuentren relacionados con trastornos psiquiátricos, alteraciones de la personalidad y una mayor presencia de síntomas psicóticos tales como alucinaciones o ideas delirantes que pueden inducir de gran manera a la depresión psicótica. En comparación con la depresión temprana, la tardía se encuentra mayormente asociada a factores cardiovasculares motivando al diagnóstico de depresión vascular y a la aparición de comorbilidades con otro tipo de patologías, ejemplo de estas son el cáncer, el dolor crónico, insuficiencia renal, enfermedades del sistema nervioso, infarto agudo al miocardio, entre otros. (p. 3).

Otra forma de clasificar a la depresión es por la presencia de síntomas cognitivos, Dechent (2008) menciona que cuando la demencia no presenta alteraciones cognitivas esta tiene grandes posibilidades de que sea reversible después de ser tratada adecuadamente con tratamiento, en cambio la depresión que presenta alteraciones cognitivas concomitantes es altamente resistente al tratamiento farmacológico. (p. 3).

En cuanto a la relación que hay entre la depresión y la deficiencia cognitiva leve, Kaplan (2015) expresa que la depresión comúnmente suele ser confundida con demencia debido a que en ocasiones puede llevar al inicio de demencia y contribuir el aumento del riesgo de desarrollar el trastorno demencial o la deficiencia cognitiva. La depresión sin importar el momento en el que se

presente puede presentarse con síntomas cognitivos y ocurrir en pacientes con demencia establecida es por esta razón que podría considerarse como un factor causal para la deficiencia cognitiva o demencia, es decir, si es parte de la deficiencia o si comparte características neuropatológicas específicas de la fase de demencia en la enfermedad de Alzheimer. (p. 518)

Según Kaplan (2015) cuando hay episodios de depresión en la fase de deficiencia cognitiva puede ser una manifestación asociada con la demencia, así que cuando estos hechos ocurren, principalmente en la edad avanzada, hay una gran cantidad de posibilidades de que se presente como un síntoma relacionado con la enfermedad de Alzheimer, sin embargo, especifica que cuando la depresión es recurrente con algún otro episodio manifestado de la mano con la edad avanzada, puede deberse a la demencia vascular o con ausencia total de demencia. (p. 519).

Calculadora de riesgo Predict.

Es una calculadora que permite predecir la aparición de episodios depresivos, de ansiedad o problemas con el alcohol que se puedan presentar a futuro, también brinda información sobre actividades e intervenciones que pueden servir para prevenir el desarrollo de estos problemas. En la actualidad este tipo de trastornos como la depresión, la ansiedad y el consumo de alcohol son muy frecuentes en la sociedad, generan repercusiones a nivel personal, en el ámbito familiar, al interferir en la salud, en la calidad de vida, en el trabajo, a nivel económico debido a que genera costes más elevados en los servicios de salud. (Bellón, 2011, p.2).

La depresión es un trastorno que puede progresar a demencia, inclusive se dice que es un indicio de la enfermedad y es considerado un factor de riesgo, en la mayoría de los casos las personas que padecen de depresión no lo saben o los doctores tratantes no logran detectar el padecimiento por ende la persona no recibe un abordaje terapéutico adecuado y la enfermedad sigue su curso complicándose a través del tiempo y generando enfermedades más graves como

Alzheimer he aquí la importancia de poder realizar un diagnóstico temprano y contribuir con la prevención de la depresión y enfermedades asociadas. (Bellón, 2011, p.2).

El autor anterior menciona que la calculadora predict es una serie de preguntas en forma de cuestionarios que han sido desarrollados y validados como instrumentos que tienen como objetivo prevenir, con un tiempo aproximado de un año, la aparición de un episodio depresivo, de ansiedad y/o de problemas relacionados al alcoholismo. La calculadora tiene como validez científica un estudio realizado con 5.442 personas en siete provincias de España, contiene preguntas sobre la edad, el sexo, la calidad de vida tanto física como mental, antecedentes de salud y el grado de satisfacción con su actualidad en donde involucra el trabajo y su entorno social próximo, es decir, la familia, entre otras preguntas. El cuestionario tiene una duración máxima de ocho minutos y permite elegir la problemática de interés, por lo tanto, si solo se quisiera saber sobre la depresión y no sobre la ansiedad o problemas con alcohol se puede elegir la opción solo del tema de depresión mayor, las preguntas realizadas son sencillas, de fácil entendimiento. (Bellón, 2011, p.2-3).

Hipertensión Arterial

La presión arterial es definida como la presión en la pared arterial, consta de dos valores típicos los cuales son la presión arterial sistólica (PAS) y la diastólica (PAD). La PAS se logra durante la contracción cardíaca y representa el valor máximo, es determinada por el gasto cardíaco y la PAD se logra después de la contracción cuando las cámaras cardíacas se están llenando, y representa el valor mínimo, se encuentra determinada en gran medida por la resistencia periférica total. Los valores de la presión arterial fisiológicamente normal tienden a variar durante el día y se dice que siguen un ritmo circadiano. (Dipiro, 2008, p. 141.)

Según Medillust (2010) la hipertensión arterial es una de las principales causas de mortalidad de la sociedad moderna, es llamada “el mal silencioso” debido a que la persona que la padece no presenta síntomas, además porque el diagnóstico tardío puede generar importantes consecuencias. Es definida como el aumento de la presión arterial de forma crónica, ya sea de la

presión arterial sistólica por encima de 140mmHg o diastólica por encima de 90mmHg. Las primeras consecuencias de esta patología es el endurecimiento de las arterias a medida que soportan presiones elevadas por mucho tiempo y de manera constante, al aumentar el grosor de las arterias el flujo de sangre disminuye y origina lo que se conoce como *arteriosclerosis*. Debido a su peligrosa influencia sobre el sistema circulatorio y órganos vitales como el cerebro y el corazón esta patología debe ser tratada y seguida con mucha atención. (pp. 2-42).

Dipiro (2008) define la hipertensión como una presión arterial persistentemente elevada y resalta la importancia del diagnóstico y de aumentar la conciencia para mejorar el control de la presión arterial con un tratamiento farmacológico adecuado. Existen dos grandes grupos en los que se puede agrupar la hipertensión, la más frecuente es la presión arterial primaria o también llamada esencial esta se presenta en la gran mayoría de los pacientes y es consecuencia de una etiología fisiopatológica desconocida, no tiene cura, pero puede ser controlada mediante medicamentos; el otro tipo es la hipertensión secundaria la cual tiene una causa específica si esta se logra determinar la patología presenta un gran potencial de ser curada. (pp. 172-173).

Epidemiología

En cuanto a la epidemiología de la enfermedad Dipiro (2008) menciona que es más frecuente la presión arterial elevada en los hombres que en las mujeres antes de los 45 años, sin embargo, esto varía después de esta edad ya que la cantidad de casos se invierten por lo que las mujeres a partir de los 45 años tienden a padecer más la enfermedad hipertensiva que los hombres, esta tendencia se hace más evidente después de los 55 años. Además, señala que el riesgo de desarrollar hipertensión es muy alto para aquellas personas mayores de los 55 años, en gran cantidad de situaciones los pacientes antes de ser diagnosticados hipertensos presentan prehipertensión, pero no es sino hasta la tercera o quinta década de vida que se diagnostica la enfermedad como tal. (p. 173).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) (2013) expone que las enfermedades cardiovasculares son responsables de una gran parte de muertes por año y que dentro de estas enfermedades se encuentra incluida la hipertensión que genera como consecuencia complicaciones que causan aproximadamente 9,4 millones de muertes por año. Se manifiesta que el aumento de la prevalencia de la presión arterial alta se debe a distintos factores tales como: el crecimiento de la población, la longevidad y a circunstancias de riesgo relacionadas con los hábitos de cada persona como una mala alimentación, el sobrepeso, el consumo nocivo de alcohol, el sedentarismo y el estrés. (pp. 9, 11).

En Costa Rica la enfermedad hipertensiva en los ciudadanos presenta un comportamiento similar al del resto del mundo en cuanto a que dentro de las enfermedades del aparato circulatorio esta patología ocupa el primer lugar, tal y como menciona el Ministerio de Salud (2014), el cual también menciona que para el año 2012 se registraron 814 muertes por causa de la enfermedad hipertensiva y que presenta una prevalencia del 37,8%, de los cuales un 31,5% es diagnosticado y la población restante no lo es, de una forma más simplificada el dato se traduce como que 4 de cada 10 personas mayores de 20 años es hipertensa en Costa Rica. Por otra parte, el Ministerio indica que, además, es un factor de riesgo importante para otro tipo de patologías como cerebrovasculares, infarto de miocardio y enfermedades renales, por lo que es importante el control de esta enfermedad que cada vez se muestra de forma frecuente a edades tempranas debido a la mala alimentación, la inactividad física y el hipercolesterolemia, entre otras causas. (p. 118).

Mecanismos Fisiopatológicos

Los mecanismos fisiopatológicos de nuestro organismo según el Medillust (2010) se activan ante una situación de hipertensión arterial tienen el fin de regular y volver a valores normales la presión, esto mediante mecanismos como: quimiorreceptores que regulan la tensión a corto plazo provocada por estrés o actividades físicas mediante la vasoconstricción de las arteriolas como activación de la respuesta simpática al disminuir la presión de oxígeno, barorreceptores

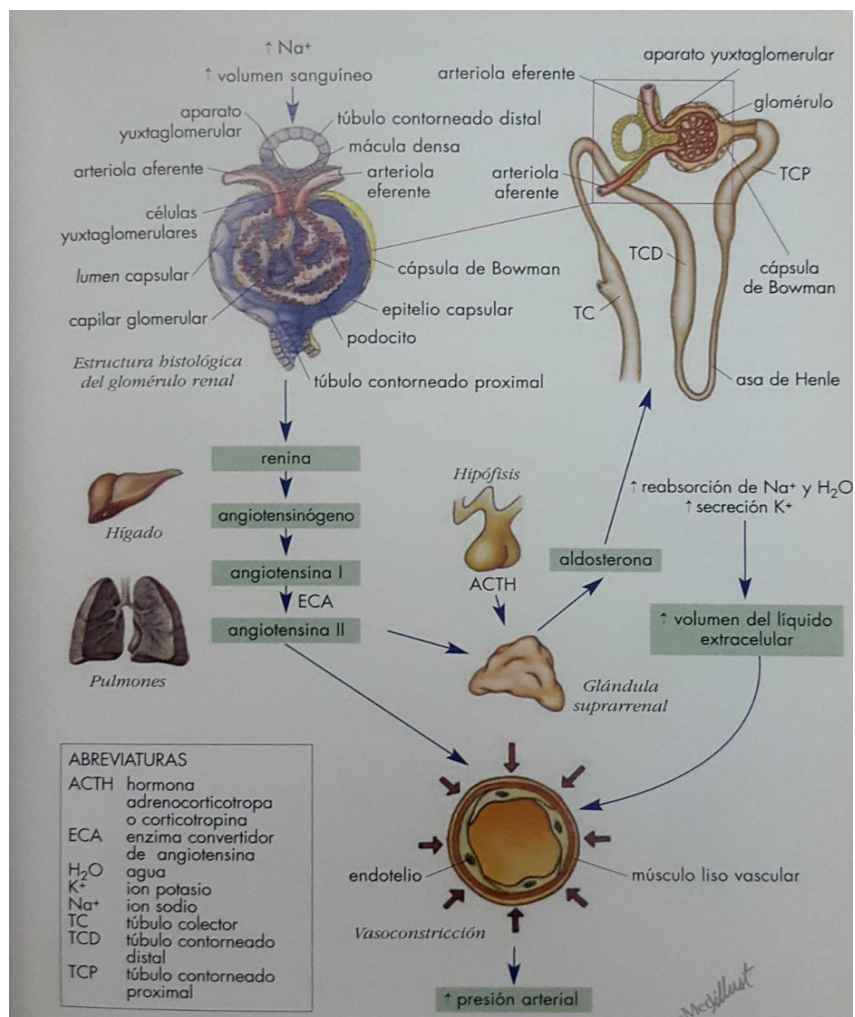
promueven la descarga vagal que reduce la frecuencia cardiaca y aumenta la vasodilatación, sustancias vasoactivas como la endotelina potente vasoconstrictora que es sintetizada en nefrona y riñones y que actúa de forma autocrina y paracrina y como otro mecanismo el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) uno de los más importantes de la regulación de la tensión arterial, entre otros. (pp. 30-44).

Sistema renina angiotensina aldosterona.

Este sistema consta de una serie de procesos que son activados como respuesta para la regulación de la tensión arterial, Medillust (2010) describe el procedimiento de la siguiente forma:

Cuando en el riñón se detecta una disminución de la perfusión glomerular, el aparato yuxtaglomerular libera renina, que actúa sobre el angiotensinógeno para transformarlo en angiotensina I. Ésta se transforma rápidamente en angiotensina II, que es la forma activa, y produce vasoconstricción aumentando la presión arterial. Paralelamente, la angiotensina II también induce la formación de aldosterona en la corteza suprarrenal, que también promueve el incremento de la presión arterial por aumento del volumen, a través de la retención de sodio y agua en el riñón. (p. 30). (ver figura 4)

Figura 4. Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.



Nota: Medillust (2010).

Hollenberg (2002) menciona que el SRAA es una cascada hormonal coordinada para el control de la función renal, el equilibrio hidroelectrolítico y la presión arterial. La angiotensina II tiene tres principales efectos los cuales contribuyen a mantener la presión arterial y la volemia, estos efectos son: vasoconstricción arteriolar, retención renal de sodio y aumento de la biosíntesis de aldosterona, los cuales también estimulan el sistema nervioso. (p. 71).

Florez (2008) indica que el SRAA puede ser inhibido a distintos niveles por cuatro grupos principales de fármacos como los β -bloqueantes que reducen la liberación de renina, los IECA que impiden la formación de angiotensina II y la inactivación de la bradicinina, los ARA-II por su lado bloquean la acción de angiotensina II sobre el receptor AT₁, y, por último, los inhibidores de renina bloquean el sistema en su origen. Además, el autor señala que:

IECA, ARA-II e inhibidores de renina interrumpen el feedback negativo de la secreción de renina por el riñón. El incremento reactivo de la renina circulante que se produce origina una mayor generación de angiotensina I y II a través de vías dependientes o independientes de la ECA. La consecuencia de esta complejidad radica en que el bloqueo a distintos niveles del sistema probablemente no producirá idénticos efectos terapéuticos. (p. 776).

Las funciones del SRAA se encuentran controladas por el subtipo de receptor AT₁, un segundo subtipo AT₂ implicado en la regulación de la presión arterial, la función renal y el crecimiento vascular. El principal producto del SRA es la angiotensina II es por esto que es considerado el ligando activo de los subtipos de receptores ya mencionados, los cuales son acoplados a proteína G con señalización vía fosfolipasa-C y calcio. (Wright, 2007, p. 4).

Wright (2007) expresa que el receptor AT₁ también se encuentra acoplado a la cascada de la señalización intracelular que regulan la transcripción de genes y la expresión de proteínas que son mediadores de la proliferación celular y el crecimiento de tejidos. Se encarga de mediar la presión sanguínea al igual que la AT₂, la sed, el apetito de sodio, la función renal, ciclicidad de la reproducción, las hormonas, la activación simpática, liberación de vasopresina, el reflejo barorreceptores e inhibición de la memoria. (p. 8).

Para el siguiente apartado se basará la información del autor Florez (1998), el cual hace referencia al SRAA mencionando que se encuentra implicado en la homeostasia cardiovascular y

el balance hidroelectrico, el precursor de las angiotensinas es una α_2 -globulina plasmática la cual es sintetizada en el hígado y denominada angiotensinógeno, en el cual actúan varias enzimas que ejercen su acción de manera secuencial como la renina la renina, la enzima convertidora, las angiotensinasas y otras que actúan en vías alternativas. (p. 343)

La renina es una aspartilproteasa, su principal sustrato es el angiotensinógeno el cual actúa originando la angiotensina I. El hígado es el encargado de sintetizar y segregar el angiotensinógeno, a su vez la renina deriva por acción de una proteasa de la prorenina inactiva y es sintetizada, almacenada y liberada por las células yuxtglomerulares del riñón. (Florez, 1998, p. 343).

Goodman y Gilman (2012) manifiesta que la secreción de renina procedente de las células llamadas yuxtglomerulares se encuentra controlada por tres vías las cuales son la vía de mácula densa, la de los barorreceptores intrarrenales y la de los receptores adrenérgicos β_1 , sobre el primer mecanismo de la vía de mácula densa el autor menciona que:

La mácula densa se encuentra adyacente a las células yuxtglomerulares y se compone de células epiteliales cilíndricas especializadas que se localizan en la pared de esa parte de la rama ascendente gruesa cortical que pasa entre las arteriolas aferente y eferente del glomérulo. (p. 748)

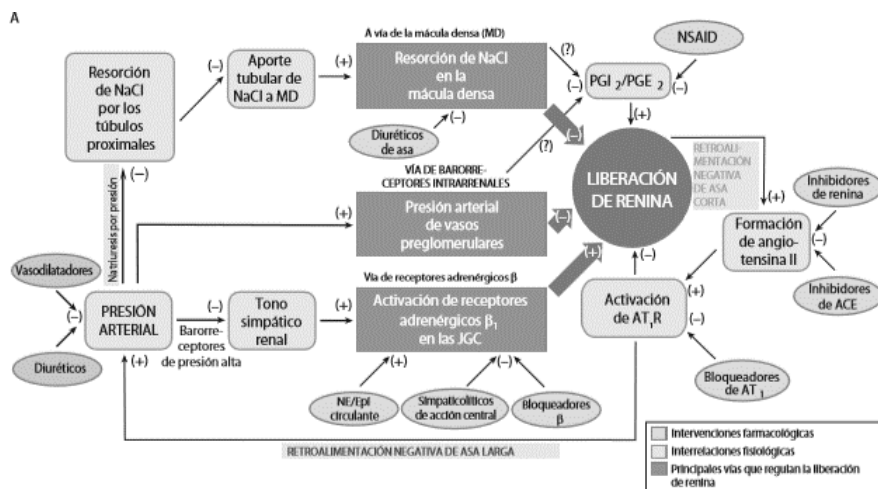
Además, menciona que si hay un cambio en la resorción de cloruro de sodio (NaCl) por la mácula ocurrirá como resultado la transmisión de señales químicas hacia las células yuxtglomerulares que se encuentran más próximas y que por tan proceso modifican la secreción de renina. (Goodman y Gilman, 2012, p. 748).

En cuanto a la del barorreceptor intrarrenal el autor manifiesta que:

Los incrementos y decrementos de la presión arterial en los vasos preglomerulares bloquean y estimulan la liberación de renina, respectivamente. Se cree que el estímulo inmediato para la secreción es reducir la tensión dentro de la pared de la arteriola aferente. La liberación de prostaglandinas renales y el acoplamiento biomecánico por la vía de los conductos iónicos activados por estiramiento pueden mediar en parte la vía de los barorreceptores intrarrenales. (p. 749).

Sobre la tercera vía denominada vía del receptor adrenérgico β , Goodman y Gilman (2012) indican que “es mediado por la liberación de noradrenalina procedente de nervios simpáticos posganglionares; la activación de los receptores β_1 sobre las células yuxtaglomerulares aumenta la secreción de renina”. Las tres vías, por lo tanto, regulan mediante distintos mecanismos la liberación de renina y están incorporadas a un mecanismo de retroalimentación regulador que inhibe la liberación de renina cuando la secreción aumenta. (p. 750) (Figura 5).

Figura 5. Representación esquemática de las tres vías fisiológicas principales que regulan la liberación de renina.



Nota: Goodman y Gilman (2012).

La enzima convertidora es una metaloproteasa que da origen a la angiotensina II, su localización es el endotelio vascular, el plasma y también es encontrado en otros tejidos. Debido a su inespecificidad también es activa sobre péptidos como la bradicinina, sustancia P y encefalinas. La angiotensina posee acciones como la liberación de vasopresina y prostaglandinas, ejerce acciones contrapuestas a la angiotensina II como el efecto natriurético y la disminución de la resistencia vascular renal. (Florez, 1998, pp. 343-344).

Por su parte las angiotensinasas están en el plasma y en tejidos, la angiotensinasa A permite la formulación de la angiotensina III, potencia la angiotensina II causando la liberación de aldosterona con escasa actividad hipertensora. Además, de estas enzimas también actúan otras vías alternativas que tienen su acción en la síntesis de angiotensinas por medio de rutas alternativas como la acción de la Asp-aminopeptidasa o por la actuación de diversas endopeptidasas que adquieren su importancia en presencia de los inhibidores de la enzima convertidora. (Florez, 1998, p. 343).

Distribuciones cerebrales del receptor de angiotensina

A nivel cerebral se encuentra distribuidos varios subtipos de receptores de angiotensina los cuales pueden presentar una reducción de la barrera hematoencefálica debido a pequeños capilares. En sitios específicos como la amígdala, el hipogloso, tálamo, entre otros sitios, es donde se encuentra los niveles más altos de angiotensina, particularmente del subtipo dos. Cada receptor se encuentra en distintas áreas determinadas, por ejemplo, el subtipo cuatro en comparación con el uno y el dos, está en altos nivel en zonas como la corteza cerebelosa, cerebral y piriforme, en el hipocampo, putamen caudado, entre otros. Muchas de las estructuras cerebrales mencionadas se encuentran estrechamente relacionadas con el proceso cognitivo. (Wright, 2017, p. 7).

Continuando con el autor anterior, este menciona que estos receptores de angiotensina tienen funciones que incluyen mecanismos como el equilibrio de agua corporal, mantenimiento de

la presión arterial, relacionados con las hormonas y a comportamientos reproductivos. Por su parte los receptores de tipo cuatro presentan un papel importante en la plasticidad neuronal indicando la relación de la angiotensina con procesos involucrados en el aprendizaje y la memoria. (Wright, 2017, p. 8).

Cerebroprotección

Las angiotensinas poseen efectos positivos como agentes cerebroprotectores, en daños ocurridos por isquemias donde influye en el flujo de sangre en la región cerebral, estos efectos protectores pertenecientes a la angiotensina II son mediados en gran mayoría por los receptores de tipo dos, medicamentos dirigidos a tener acción sobre este sitio como los antagonistas de los receptores de la angiotensina II los cuales han demostrado reducir el daño inducido por isquemia. (Wright, 2017, p. 14).

Se piensa que la protección cerebral que generan ciertos medicamentos al actuar en los receptores de angiotensina pueda deberse a subtipos específicos como el de tipo cuatro que se encuentra involucrado en la mediación del efecto neuroprotector restableciendo el flujo sanguíneo cerebral después de una hemorragia. (Wright, 2017, p. 14).

Efectos pleiotrópicos

Todas las acciones de un medicamento distintas de aquellas para las que se desarrolló específicamente el medicamento. Puede incluir efectos adversos perjudiciales, pero es más frecuentemente utilizado para denotar los efectos beneficiosos adicionales. (Flower, 2007). En otras palabras, los efectos pleiotrópicos son todos aquellos efectos adicionales a el fin terapéutico para el cual se encuentra indicado el fármaco elegido.

Tratamientos Antihipertensivos

Los tratamientos para esta patología son de gran importancia debido a que las consecuencias al no ser tratadas son muy graves, tanto así que son consideradas dentro de los términos de tasas de mortalidad y de morbilidad. Entre las manifestaciones más importantes se encuentra el alto riesgo de padecer enfermedades coronarias, fallos cardíacos y accidentes cerebrovasculares, por lo tanto, con el uso de antihipertensivos se pretende disminuir la probabilidad de padecer estos riesgos por medio de la modificación del curso del estado hipertensivo y de la prevención de las complicaciones asociadas con esta patología. (Florez, 1998, p. 671).

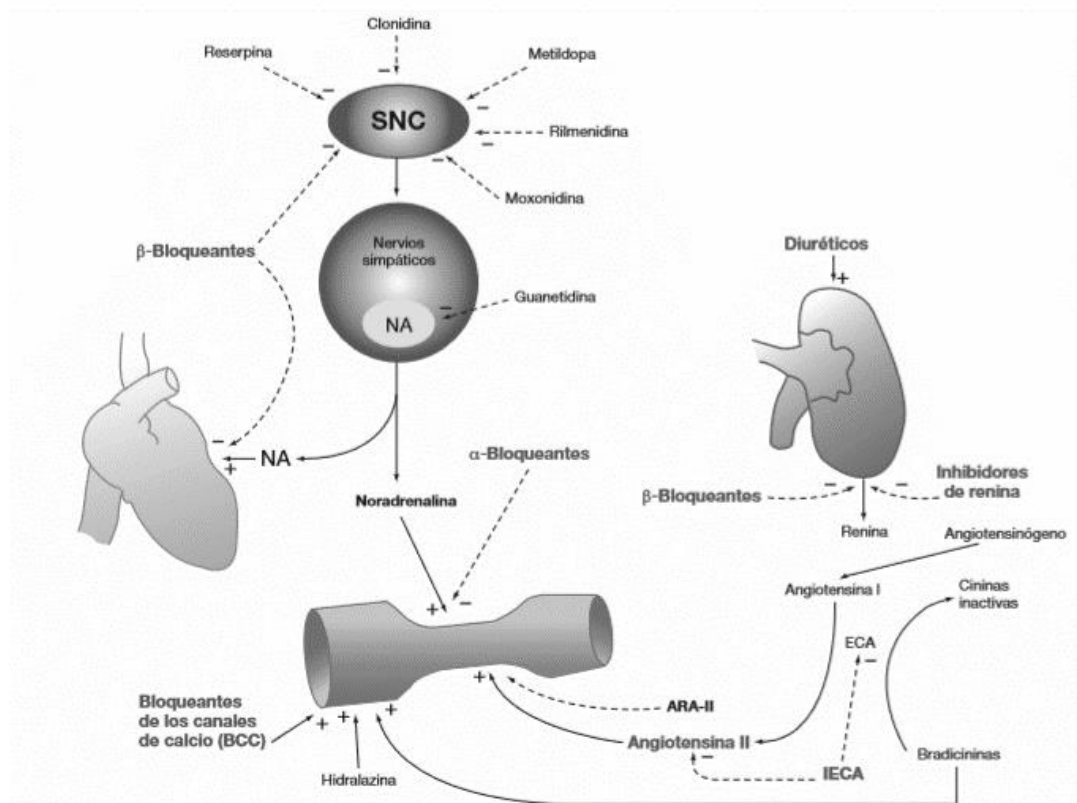
El objetivo general de la terapia antihipertensiva es reducir la morbilidad y la mortalidad que se asocian con la patología, el daño generado es relacionado a órganos diana y la elección del tratamiento es influenciado por la evidencia de la disminución del riesgo, sin embargo, el reducir la presión arterial con medicamentos no garantiza que dichos órganos diana no resulten dañados pero si puede asociar a un menor riesgo de presentar algún problema o enfermedad cardiovascular o cerebrovascular. La hipertensión es de las patologías más comunes en personas adultas mayores y se estima que mucha de la población hipertensa es tratada medicamente, pero no es controlada, es decir, las personas toman antihipertensivos, pero después de su diagnóstico y abordaje terapéutico no se toman las medidas necesarias para evaluar si realmente la enfermedad está siendo controlada y ha alcanzado los objetivos terapéuticos. (Dipiro, 2008, p. 147).

De antihipertensivos hay una gran variedad de grupos terapéuticos, entre ellos Dipiro (2008) menciona que se encuentran los diuréticos, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA) y los bloqueadores del canal de calcio que son considerados agentes de primera línea en el tratamiento de la hipertensión, la elección del o los medicamentos utilizados se basa en la eficacia en cuanto a la reducción de riesgos y se considera también sus efectos como fármacos alternativos para tratar otro tipo de patologías, al presentar efectos pleiotrópicos. (pp. 149-151).

Florez (2008) menciona que aparte de los cinco grandes grupos de hipotensores principales: diuréticos, inhibidores de la enzima (IECA), antagonistas del receptor AT₁ de la angiotensina II (ARA II), beta bloqueantes y los bloqueadores de los canales de calcio, hay otros medicamentos que también tiene propiedades hipotensoras como los inhibidores de renina, los bloqueantes alfa adrenérgicos periféricos, los vasodilatadores directos y los simpaticolíticos de acción central. (p. 784). Ver figura 6

Continuando con el autor anterior, de manera general los fármacos antihipertensivos tienen como finalidad reducir el gasto cardíaco, la resistencia periférica o ambos efectos de forma simultánea, la diferencia entre los grupos terapéuticos radica en los distintos mecanismos de acción por los cuales se consiguen estos objetivos, alguno de estos fármaco presentan otras acciones adicionales como los que actúan sobre el corazón o sistema vascular y también que ejercen su efecto a nivel de Sistema Nervioso Central (SNC) o en sistema endocrino: en caso contrario hay otros que el efecto lo realizan sobre el medio interno, en el equilibrio hidroelectrolítico o metabolismo y la acción es la consecuencias de los cambios vasculares o cardíacos que generan. (Florez, 2008, p. 686).

Figura 6. Principales puntos de acción de los medicamentos hipotensores.



Nota: Florez (2008).

Diuréticos

Florez (2008) menciona que este tipo de medicamentos incrementan la pérdida de sal y agua lo cual provoca una reducción del volumen plasmático a corto plazo, otros actúan de manera diferente a nivel renal, el descenso tensional se atribuye a la disminución del volumen extracelular, del volumen plasmático y del gasto cardíaco. Las resistencias vasculares periféricas disminuyen y es por esta razón que el gasto cardíaco restaura su valor normal e incluso aumenta de forma moderada y la acción antihipertensiva se lleva a cabo por la dilatación arteriolar que causa la disminución de resistencias periféricas por disminución del contenido celular en sodio y disminución de la excitabilidad. (p. 687).

Siguiendo con el autor anterior, los efectos adversos más comunes son la sensación de cansancio, cefaleas, trastornos gastrointestinales, hipercalemia en especial en aquellos pacientes que tiene problemas renales, puede también presentar efectos endocrinológicos causados más comúnmente por la espironlactona que genera entre otros ginecomastia y trastornos menstruales. (Florez, 2008, p.688).

Bloqueantes β adrenérgicos

En el siguiente apartado se continuará con el autor anterior, el cual menciona que los beta bloqueadores disminuyen la fuerza contráctil del miocardio, la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco, como respuesta se activan los barorreceptores e incrementa las resistencias vasculares periféricas haciendo que la tensión arterial descienda. (Florez, 2008, p.688).

Al respecto con los efectos adversos en antihipertensivos beta adrenérgicos Florez (2008) expresa:

Los efectos adversos se asocian en mayor grado al bloqueo β_2 , se han descrito la disminución del flujo sanguíneo renal de escasa significación clínica, hipertrigliceridemia, hipersecreción de insulina, activación de la glucogenólisis muscular que puede contribuir a causar astenia y cansancio, así como una disminución de la capacidad para realizar ejercicios. En contraindicaciones la más importante es en el paciente con asma, bronquitis crónica por el riesgo de broncoespasmo, también se encuentra contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca. (p. 688).

A nivel de Sistema Nervioso Central el autor menciona que los efectos secundarios que produce son manifestaciones psíquicas, trastornos del sueño, pesadillas, tendencia depresiva e

impotencia. Su efecto hipotensor es intenso con un efecto rápido, pero puede ocasionar hipotensión ortostática, especialmente cuando está dando inicio al tratamiento. (Florez, 2008, p.688).

Calcio antagonista.

Este grupo de antihipertensivos fue incluido en el tratamiento de la hipertensión debido a sus propiedades hipotensoras como también por su ausencia de repercusiones metabólicas y la demostración de beneficios sobre las atrofas cardiacas y vasculares que pueden complicar la evolución de la hipertensión.

Su mecanismo de acción se centra en el bloqueo de la entrada de Ca^{2+} por los canales dependientes de voltaje de tipo L reduciendo la contractilidad de los vasos de resistencia trayendo como consecuencia la reducción de las resistencias vasculares periféricas elevadas. Florez (1998) menciona que la hipersensibilidad puede estar mediada por la producción de endotelina, sobre esto menciona lo siguiente:

Puede estar relacionada con el hecho de que en la hipertensión se ha descrito una prolongación anómala de la activación de los canales de Ca^{2+} en las fibras lisas del vaso arterial, lo cual las hace más sensibles a la acción de los antagonistas de calcio, también por la existencia de un medio rico en sodio que puede favorecer la respuesta de estos antagonistas al aumentar el número de receptores. (p. 677).

Los antagonistas de calcio son muy eficaces, inclusive en monoterapia muestran una actividad antihipertensiva muy eficiente tanto así que se ha considerado como uno de los tratamientos primarios, actualmente son considerados con una efectividad similar a la de los diuréticos, beta bloqueantes o los IECAS, con especial cuidado en situaciones de altos niveles de renina (hiponatremias). (Florez, 1998, p. 677).

Acción antioxidante.

Sobre este efecto Esper (2001) menciona que existe una clara evidencia de la acción como antioxidante por parte de los calcio antagonistas, sin embargo, señala que la capacidad de ser antioxidante no precisamente se debe al bloqueo de los canales L, sino que era causa de las interacciones con los lípidos que son parte de la membrana celular. La función de estos para lograr el efecto antioxidante es inhibir la peroxidación lipídica de las membranas celulares, siendo independiente del bloqueo de los canales L y generando protección celular. (p. 3).

También es posible la inhibición de la producción de los radicales libres por parte de los leucocitos, del endotelio y de otros tipos de tejidos, este efecto puede deberse a la afinidad existente por parte de las estructuras lipídicas de la membrana. (Esper, 2001, p.4).

Protección endotelial.

Esper (2001) define al endotelio como “una delgada capa unicelular que recubre el interior de los vasos sanguíneos y cuya función principal es controlar el equilibrio vasomotor y el flujo vascular y mantener la homeostasis humoral-tisular”. Responde a los estímulos mediante la liberación de la sustancia necesaria para equilibrar el medio, la célula endotelial es productora de óxido nítrico sustancia la cual tiene múltiples funciones enumeradas por el autor como:

- 1) Provoca relajación del músculo liso de la pared arterial y vasodilatación,
- 2) reduce la adhesión leucocitaria y su migración hacia el subendotelio,
- 3) deprime la actividad trombogénica y estimula la fibrinolítica,
- 4) disminuye la proliferación y la migración celular,
- 5) inhibe la producción de citoquinas proaterogénicas y proinflamatorias y de los factores de crecimiento celular,
- 6) tiene acción antioxidante,
- 7) ejerce actividad antiinflamatoria y
- 8) favorece la actividad inmunitaria. (p.5).

Debido a todas estas funciones enumeradas anteriormente es que la molécula es considerada antiaterogénica ya que evita la génesis de las placas ateroscleróticas y su progresión, también permite la regresión y protege de accidentes vasculares agudos. Se cree que los antagonistas de los canales de calcio favorecen a la producción de óxido nítrico (NO) por parte del endotelio adicional de su efecto vasodilatador, debido al siguiente proceso:

La endotelina-1 es un vasoconstrictor potente que antagoniza al NO y ejerce su acción vasomotora por medio del ingreso de calcio a través de los canales de tipo L. El bloqueo de estos por los derivados dihidropiridínicos reduce esta acción. Además, bloquean la activación de los macrófagos y la acción antioxidante de la endotelina-1. (Esper, 2001, p.5).

El resultado de este proceso es la protección del endotelio y se debe no solamente por el aumento de la producción y liberación del NO sino que también por el efecto antioxidante que se origina, así como por la reducción de la proliferación y la migración celular, la modulación que ocurre a nivel del metabolismo lipídico y la acción antitrombogénica que es causada por los antagonistas de calcio, mejorando las condiciones del endotelio e induciendo a una mejor función antiaterogénica. (Esper, 2001, p.5).

Inhibidores de los receptores de angiotensina.

Florez (2008) indica que, en esta clase de fármacos en particular, los grupos de medicamentos presentan varias diferencias entre ellos, por ejemplo, en cuanto a su farmacocinética, tipo de acción antagonista, afinidad relativa por el receptor AT₁ y en la velocidad de disociación del receptor. En cuanto a su mecanismo de acción lo describe como que:

Disminuye las resistencias vasculares periféricas y la presión arterial, alcanza valores estables al cabo de 4-6 semanas. El efecto hipotensor no se acompaña de taquicardia refleja, no aparece tolerancia en tratamientos crónicos y no se produce

hipertensión de rebote tras la suspensión brusca del tratamiento. Se ha descrito un efecto renoprotector en pacientes con nefropatía debida a diabetes mellitus tipo 2. Puede aparecer una hipotensión brusca en aquellos pacientes cuya presión arterial dependa en exceso de la angiotensina II, por lo que en estos sujetos habrá que empezar con dosis bajas. La incidencia de hiperpotasemia aumenta si los ARA-II se asocian a IECA, diuréticos ahorradores de K⁺, suplementos de K⁺ o fármacos que liberen este catión (heparina). Por el contrario, la asociación de ARA-II a tiazidas o diuréticos de asa, además de potenciarse el efecto hipotensor de cada fármaco por separado, contrarresta la hipopotasemia que producen esos diuréticos. (p. 779).

Además, menciona la posible interacción que puede haber con los antiinflamatorios no esteroides (AINES) a estos inhibir las acciones vasodilatadores y natriuréticas de los ARA II. Y señala que son medicamentos muy bien tolerados a diferencia de los IECAS que presentan como efectos secundarios tos y angioedema y gran cantidad de casos. (p. 779).

Esta clase de medicamentos son también llamados antagonistas de la angiotensina II, surgen de modificar la estructura de la angiotensina II ya sea aumentando la afinidad o disminuyendo la actividad intrínseca y la velocidad de degradación, el fármaco más relevante de este grupo es el losartán el cual es un bloqueante selectivo AT₁ que al igual que los IECAS puede ampliar sus indicaciones y, por lo tanto, ser utilizados para otras enfermedades. (Florez, 1998, p. 347).

El mecanismo de acción de los antagonistas de los receptores AT₁ se debe a la interacción con los aminoácidos del dominio transmembrana del receptor ya que evita la unión del agonista. Florez (1998) menciona también que debido a que este grupo de fármacos presenta mayor especificidad sobre el SRAA que en comparación con los IECAS, no se ha descrito la producción de tos, efecto adverso que es relacionado con los inhibidores de la enzima por el aumento de bradicinina provocado por este grupo de medicamentos. Sin embargo, si comparte otros efectos

adversos que son dependientes de la disminución en la actividad de la angiotensina II y de igual forma se encuentra contraindicado en mujeres embarazadas. (p. 676).

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Esta clase de fármacos se unen a enzimas y ejercen su función en dependencia del tipo de medicamento, pues hay unos que se unen a través de grupos sulfhidrilo, otros por grupos fosfonilo y la gran mayoría por un grupo carboxilo activo. Ejercen su acción antihipertensiva por medio de la vasodilatación, al haber una disminución en la angiotensina circulante y actividad adrenérgica. Cuando hay vasodilatación hay un aumento en las concentraciones de prostaglandinas y óxido nítrico que de forma colateral provoca la inhibición de la destrucción de bradicinina. El potente efecto hipotensor se debe a la disminución de las resistencias periféricas totales, es decir, de las arterias y venas, este descenso es consecuencia de la acción combinada sobre el SRA, del aumento de bradicinina y la producción de óxido nítrico. (Benedí, 2005, p. 5).

En cuanto a la combinación con otros fármacos Florez (2008) indica que:

La adición de un diurético a dosis aumenta su eficacia mucho más que el incremento de las dosis del IECA. Su asociación a bloqueadores de los canales de calcio tiene también efectos hipotensores aditivos y reduce el edema maleolar que puede aparecer con los bloqueadores de los canales de calcio, debido a los efectos venodilatadores de los IECA. La asociación de IECA a ARA-II reduce la proteinuria en mayor grado que la administración individual. Por el contrario, la prevención de accidentes cerebrovasculares con IECA así como con β -bloqueantes, es menor que cuando se utilizan ARA-II, diuréticos y bloqueadores de los canales de calcio. (p. 790).

En la actualidad hay una gran variedad de compuestos IECAS basados en el prototipo del dipéptido D-3-mercaptopetilpropionil-L-prolina o Captopril, este disminuye de forma inmediata la presión arterial en personas normales que presentan una disminución de Na^+ y en hipertensos con aumentos de actividad de renina plasmática, además de estas acciones el fármaco puede aumentar los niveles de angiotensina I por una de las tantas vías alternativas, puede incrementar la bradicinina al inhibir su degradación y aumentar la producción de prostanoides. (Florez, 1998, p. 346).

Florez (1998) manifiesta que estos tipos de medicamentos también son útiles en la insuficiencia cardíaca ya que disminuyen la poscarga y retorno venoso. Puede a su vez interferir en la aterogénesis y brindan protección en la función renal de los pacientes con nefropatía diabética, presenta actividad de antirradicales libres, por lo tanto, ejerce un efecto beneficioso en la isquemia miocárdica. (p. 346).

A través de los tiempos se han desarrollado numerosos fármacos semejantes al captopril como el enalapril que es un profármaco el cuál es activado por esterólisis hepática y pasa a ser enalaprilato. Este medicamento en comparación con el enalapril presenta mayor potencia y duración en su acción terapéutica, así como menor incidencia de algunos efectos adversos. El lisinopril por su parte no necesita transformarse en el organismo y su acción terapéutica es aún mayor que la de enalapril, sin embargo, su absorción oral es lenta e incompleta. (Florez, 1998, p. 346).

Así como estos medicamentos mencionados existen muchos más disponibles en el mercado que de igual forma son de gran utilidad por sus efectos hipotensores e inclusive en los últimos años se ha logrado demostrar como independiente a que disminuyen la presión arterial también presentan otras acciones que permiten ampliar o servir de opciones para otro tipo de indicaciones en patologías prevalentes aparte de la hipertensión arterial. (Florez, 1998, p. 347).

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

En el siguiente capítulo se procederá a describir el tipo de investigación utilizado, se nombrará las fuentes de información, los criterios de inclusión y exclusión, las categorías de análisis, además del procedimiento realizado para la obtención y el análisis de datos de la presente investigación.

Tipo de investigación

En el presente trabajo se hizo uso de diferentes tipos de métodos los cuales serán descritos a continuación, además se explicará el porqué se decidió hacer uso de ellos y la relación existente con el tipo de investigación ejecutada.

Método documental

En la investigación realizada se utiliza el método documental, el cual según Martínez (2002) expresa que es esencial para el proceso de investigación científica y la define como:

Una estrategia en la que se observa y reflexiona sistemáticamente sobre realidades teóricas y empíricas usando para ello diferentes tipos de documentos donde se indaga, interpreta, presenta datos e información sobre un tema determinado de cualquier ciencia, utilizando para ello, métodos e instrumentos que tiene como finalidad obtener resultados que pueden ser base para el desarrollo de la creación científica. (p. 32).

Es por esta razón que la presente investigación utilizó el método documental, al realizar una recopilación de distintos artículos relacionados con los efectos pleiotrópicos que presentan los antihipertensivos en personas con alguna alteración a nivel de Sistema Nervioso Central.

Método descriptivo

Con respecto al método descriptivo, Martínez (2017) menciona que es uno de los modelos de investigación más empleados en el área de las ciencias y la define como:

Un procedimiento usado en ciencia para describir las características del fenómeno, sujeto o población a estudiar. Al contrario que el método analítico, no describe por qué ocurre un fenómeno, sino que se limita a observar lo que ocurre sin buscar una explicación. (p. 1).

En la investigación realizada se hace uso del método descriptivo mediante la observación de los resultados obtenidos y la descripción del desarrollo de la salud de los pacientes que participaron en los estudios encontrados relacionados con la disminución en la evolución de trastornos cognitivos por el uso de antihipertensivos.

Método transversal

Por otro lado, el método transversal permite identificar elementos básicos en la epidemiología tales como el sujeto, el lugar, el tiempo y características relacionadas, Iglesias (2004) define este método como:

Diseños observacionales de base individual que suelen tener un doble componente descriptivo y analítico. Cuando predomina el primer componente se habla de estudios transversales descriptivos o de prevalencia, cuya finalidad es el estudio de la frecuencia y distribución de eventos de salud y enfermedad. El objetivo de este diseño es medir una o más características o enfermedades en un momento dado de tiempo. (p. 1).

Por este motivo, en la investigación realizada se usa el método transversal al evaluar la situación actual de los adultos mayores y su alto riesgo de padecer algún tipo de trastorno cognitivo como la demencia de tipo Alzheimer.

Enfoque de la Investigación

El enfoque que posee una investigación es definido por Ruiz (2011) como:

Es un proceso sistemático, disciplinado y controlado y está directamente relacionado con los métodos de investigación que son dos: método inductivo generalmente asociado con la investigación cualitativa que consiste en ir de los casos particulares a la generalización; mientras que el método deductivo, es asociado habitualmente con la investigación cuantitativa cuya característica es ir de lo general a lo particular. (p. 158).

Al realizar la investigación sobre el efecto de los antihipertensivos en la demencia se aplica un tipo de enfoque en el trabajo, el cuál es el enfoque cualitativo mencionado anteriormente y definido a continuación.

Enfoque Cualitativo

Este tipo de enfoque como se mencionó anteriormente va de casos particulares a la generalización, Ruiz lo define como:

Es el enfoque que estudia la realidad en su contexto natural y cómo sucede, sacando e interpretando fenómenos de acuerdo con las personas implicadas. Utiliza variedad de instrumentos para recoger información como las entrevistas, imágenes, observaciones, historias de vida, en los que se describen las rutinas y las situaciones problemáticas, así como los significados en la vida de los participantes. (p. 161).

La identificación de los efectos pleiotrópicos de los antihipertensivos en personas adultas mayores con demencia o con un alto riesgo de padecer esta patología es considerada un estudio cualitativo ya que sigue las características del enfoque, además que de igual se utilizó una gran variedad de instrumentos para el proceso de la recolección de información.

Fuentes de Información

Para la realización de esta investigación se recopiló una serie de datos obtenidos de distintas bases electrónicas como BINASS, EBSCO, PUBMED, se recolectó información de las bibliotecas de universidades como la Universidad de Iberoamérica (UNIBE), la Universidad de Costa Rica (UCR) y la Universidad Internacional de las América. Los artículos científicos utilizados en el trabajo realizado fueron un total de 15 artículos internacionales y dos artículos nacionales, de los cuales se realizará un resumen de la información más relevante de cada artículo. Ver tabla 10.

Criterios de inclusión y exclusión

En este trabajo de investigación se seleccionaron un total de 20 artículos científicos del año 1998 a 2016, 5 estudios en español y los 15 restantes en inglés. Los temas de los artículos seleccionados son sobre la prevención y disminución de la incidencia de los trastornos cognitivos como los accidentes cerebrovasculares, demencias de tipo vascular y alzheimer en personas adultas mayores, así como la acción terapéutica de los antihipertensivos, específicamente de los bloqueadores de receptores de angiotensina y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en estos trastornos, así como los efectos pleiotrópicos obtenidos de los fármacos mencionados. Se excluyeron todos los demás temas que no se hayan mencionado anteriormente, los artículos seleccionados son de Asia, Europa y América.

Tabla 10. Fuentes de información.

Artículo	Resumen
<p>Año 1998 Autor (es): Forette, et al. “Prevención de la demencia en ensayos aleatorios doble ciego controlados con placebo de Hipertensión sistólica en Europa (SystEur)”. Francia.</p>	<p>El ensayo eligió pacientes que no presentaban demencia, menores de 60 años e hipertensos y se obtuvo que personas ancianas con hipertensión arterial alta tienen menor incidencia de demencia al ser tratados con antihipertensivos, asociando al uso de estos fármacos con la prevención de demencia.</p>
<p>Año 2004 Autor (es): Fogari, et al. “Efectos de valsartán en comparación con enalapril sobre la presión arterial y la función cognitiva en pacientes ancianos con hipertensión esencial”. Italia.</p>	<p>En el estudio realizado por Fogari se comparó el tiempo que tarda los ARA y los IECAS en hacer efecto en cuanto a la función cognitiva, mediante un estudio aleatorizado.</p>

<p>Año 2005</p> <p>Autor (es): Ried, et al.</p> <p>“Un estudio de fármacos antihipertensivos y síntomas depresivos (SADD-Sx) en pacientes tratados con un antagonista de calcio versus una estrategia de tratamiento de hipertensión con atenolol en el estudio internacional Verapamil SR-Trandolapril (INVEST)”. Estados Unidos.</p>	<p>El estudio tenía dentro de sus objetivos comparar los síntomas depresivos por estrategia terapéutica y se obtuvo que los beta bloqueadores pueden ser alternativas farmacológicas en personas que tienen hipertensión arterial y que además, presentan un alto riesgo de depresión.</p>
<p>Año 2005 Autor (es): Skoog, et al.</p> <p>“Efecto de la función cognitiva basal y el tratamiento antihipertensivo en resultados cognitivos y cardiovasculares: estudio sobre la cognición y el pronóstico en personas adultas mayores (SCOPE)” American Journal of Hypertension.</p>	<p>Este análisis indica la efectividad de la terapia antihipertensiva para reducir el deterioro cognitivo y la incidencia de accidentes cerebrovasculares en pacientes con edades avanzadas y con una hipertensión de leve a moderada.</p>
<p>Año 2006</p> <p>Autor (es): Khachaturian, A., et al.</p> <p>“Uso de medicamentos antihipertensivos y la incidencia de la enfermedad de Alzheimer”. Estados Unidos.</p>	<p>La investigación tuvo como objetivo examinar la relación existente entre los antihipertensivos y la incidencia de la enfermedad de Alzheimer, además se buscó identificar si la relación varía con las diferentes clases de medicamentos.</p>
<p>Año 2006</p> <p>Autor (es): Sáez, J., et al.</p> <p>“Resultado a largo plazo de pseudodementia depresiva en ancianos”. Reino Unido.</p>	<p>Este estudio consistió en investigar a los pacientes deprimidos y al deterioro cognitivo que estos podían presentar, para evaluar si tienen algún riesgo, las personas depresivas, en desarrollar demencia.</p>
<p>Año 2008</p> <p>Autor (es): Formiga, et al.</p> <p>“Aspectos diferenciales de comorbilidad en pacientes ancianos con demencia tipo</p>	<p>El estudio menciona el gran consumo de medicamentos que hay en la población adulta mayor y la presencia de otras patologías además de la demencia, y como según el tipo de demencia puede aumentar la polifarmacia.</p>

<p>Alzheimer o con demencia vascular”. España.</p>	
<p>Año 2008 Autor: Dechent. “Depresión geriátrica y trastornos cognitivos”. Chile.</p>	<p>En este artículo se menciona una de las principales problemáticas de la detección de los trastornos depresivos ya que se señala que por lo general las personas consultan por otros síntomas y no le dan la importancia que se debe al trastorno, siendo este una de las enfermedades de alta prioridad en la salud pública.</p>
<p>Año 2009 Autor (es): Haag, Hofman, Koudstaal, Breteler y Stricker. “Duración del uso de medicamentos antihipertensivos y el riesgo de demencia”. Holanda.</p>	<p>Esta investigación se basó en la duración del uso de antihipertensivos y el riesgo de demencia, obteniendo como resultado que efectivamente una persona tras ser tratada con tratamiento para la presión arterial el riesgo de padecer algún tipo de demencia disminuye.</p>
<p>Año 2010 Autor (es): Chen Li, et al. “Uso de los bloqueadores de los receptores de angiotensina y el riesgo de demencia en una población predominantemente masculina”. Estados Unidos.</p>	<p>Se investigó si los bloqueadores de los receptores de angiotensina presentan un efecto protector contra la enfermedad de Alzheimer, el estudio tuvo un diseño prospectivo de cohorte y se utilizó como medicamentos los BRA, el lisinopril y otros medicamentos cardiovasculares.</p>
<p>Año 2011 Autor (es): Solfrizzi, et al. “Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina e incidencia de deterioro cognitivo leve”. Italia.</p>	<p>Menciona el vínculo que hay entre hipertensión y el deterioro cognitivo, la proporcionalidad al aumentar la presión y el desarrollo de enfermedades como Alzheimer y la demencia.</p>
<p>Año 2011 Autor (es): Davies, et al. “Asociación de los tratamientos antihipertensivos con la enfermedad de</p>	<p>Se realizó un análisis de casos y controles para evaluar la asociación de este grupo de fármacos con las demencias y se obtuvo que los</p>

<p>Alzheimer, demencia vascular y otras demencias”. Naciones Unidas.</p>	<p>bloqueadores de los receptores de angiotensina son los más efectivos para Alzheimer.</p>
<p>Año 2013 Autor: Yasar “Los medicamentos antihipertensivos disminuyen el riesgo de la enfermedad de Alzheimer”. Estados Unidos.</p>	<p>Este estudio determinó si el uso de diuréticos, bloqueadores de los receptores de angiotensina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los canales de calcio o bloqueadores beta se relacionaban con un menor riesgo de Alzheimer.</p>
<p>Año 2013 Autor (es): Soto, et al. “Inhibidores de la enzima de angiotensina y la progresión de la enfermedad de Alzheimer en adultos mayores”. Francia.</p>	<p>En la investigación se evaluó la asociación entre inhibidores de la enzima de angiotensina (IECA) y la disminución del deterioro cognitivo en los adultos mayores.</p>
<p>Año 2013 Autor (es): Qiao, et al. “Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y el riesgo reducido de la enfermedad de Alzheimer en ausencia de alelo de la apolipoproteína E4”. Estados Unidos.</p>	<p>El estudio tenía como objetivo determinar si los inhibidores de la ECA provocan una aceleración o una disminución en el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer, concluyendo que los inhibidores de la ECA especialmente los que tienen acción periférica influyen en la prevención de la enfermedad de Alzheimer, sin embargo, se considera que se necesitan más ensayos para comprobar su eficacia.</p>
<p>Año 2014 Autor (es): Kono, et al. “Protección neurovascular por Telmisartán a través de la reducción de la neuroinflamación en cerebro de rata hipertenso resistente a accidentes cerebrovasculares después del accidente cerebrovascular isquémico”. Japón.</p>	<p>Examina los efectos del telmisartán, el cual es un bloqueador de los receptores de angiotensina II (BRA), y valora dichos efectos a nivel neurovascular. Los hallazgos obtenidos permitieron observar una disminución en la inflamación debido a la protección que le brindó el fármaco a la unidad neurovascular mediante los efectos pleiotrópicos que posee.</p>

<p>Año 2015</p> <p>Autor: Chavarría</p> <p>“Depresión: una enfermedad común en el adulto mayor”. Costa Rica.</p>	<p>El artículo consiste en identificar las posibles causas o factores que se encuentran asociados a presentar una mayor incidencia de tener una enfermedad o trastorno en el Sistema Nervioso Central, menciona el difícil diagnóstico de esta enfermedad debido a que no se informan los síntomas ya que la persona que lo padece y sus familiares contribuyen la patología a el envejecimiento o procesos de salud que la persona padece.</p>
<p>Año 2016</p> <p>Autor (es): Boal, et al.</p> <p>“Monoterapia con las clases principales de antihipertensivos y el riesgo de ingreso a los hospitales por trastornos del estado del ánimo”. Reino Unido.</p>	<p>Se evalúa el impacto que pueden tener los fármacos antihipertensivos en los trastornos del estado del ánimo, obteniendo en sus resultados que los bloqueadores de los canales de calcio y los beta bloqueantes se encuentran relacionados con una mayor incidencia de trastornos del estado del humor, sin embargo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de receptores de angiotensina presentan menor incidencia.</p>
<p>Año 2016</p> <p>Autor: Ministerio de Salud</p> <p>“Norma Nacional de Atención a Personas Adultas con Deterioro Cognitivo y Demencia”. Costa Rica.</p>	<p>Busca establecer los criterios que orientan la atención en casos de deterioro cognitivo, así como definir los lineamientos tales como las acciones integrales y el diagnóstico oportuno para contribuir con el mantenimiento de la capacidad funcional del paciente.</p>

Categorías de Análisis

En el presente apartado se expondrán las categorías de análisis de la investigación.

Categoría 1. Factores de riesgo

La OMS define factor de riesgo como “cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión”. Además, menciona que a medida que el sujeto presente más factores de riesgo, la probabilidad de experimentar cierta patología aumentará.

Categoría 2. Trastorno Cognitivo

Con respecto a los trastornos cognitivos, Fernández (2008) los define como el: “decaimiento progresivo de la capacidad mental en el que la memoria, la reflexión, el juicio, la concentración, el seguimiento de instrucciones y la capacidad de aprendizaje disminuyen” presentan un gran efecto sobre las actividades cotidianas y en la autonomía de la persona adulta mayor, a medida que el trastorno avanza la persona afectada tiende a perder su autonomía reflejando dificultad para realizar actividades básicas como alimentarse, bañarse o vestirse. (p. 10-11).

Categoría 3. Acción de los fármacos antihipertensivos.

Dipiro (2008) se refiere a la acción de los fármacos antihipertensivos como la “terapia antihipertensiva para reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas con la hipertensión. Esta morbilidad y mortalidad se relacionan con el daño a órganos diana (por ejemplo, episodios CV, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal)”. (p. 147)

“La reducción del riesgo sigue siendo el objetivo principal de la terapia de hipertensión y la elección específica de la terapia farmacológica está significativamente influenciada por la evidencia que demuestra dicha reducción del riesgo”. (p. 147).

Categoría 4. Efectos pleiotrópicos de los grupos terapéuticos (IECAS y BRA)

Davies (2011) nombra los efectos pleiotrópicos de los grupos terapéuticos por la asociación entre la hipertensión y el Alzheimer refiriendo que “la hipertensión es un factor de riesgo para la demencia. Si bien los medicamentos antihipertensivos reducen el riesgo de demencia vascular, la asociación entre la hipertensión y la EA parece ser más complicada”. (p. 2).

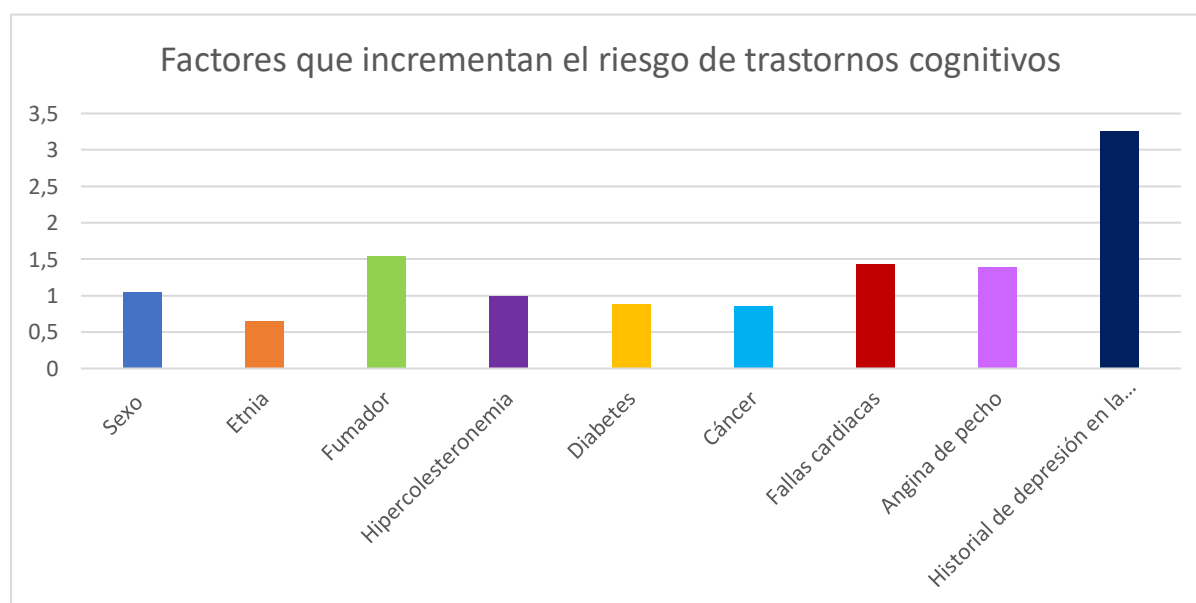
CAPÍTULO IV. RESULTADOS

En el siguiente capítulo, se realizará un análisis de los resultados obtenidos en las distintas categorías evaluadas relacionadas con los efectos producidos por los bloqueadores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina en personas adultas mayores con alto riesgo de presentar trastornos cognitivos. Los resultados adquiridos en esta investigación fueron producto de los objetivos, tanto general como específicos, que se plantearon en el proceso de la elaboración del trabajo.

Factores de riesgo en la demencia

Ried (2005) expresa que existen factores que pueden aumentar en gran medida el riesgo de que una persona presente algún tipo de trastorno cognitivo, entre los factores que son más predisponentes está la depresión, el historial de accidentes cerebrovasculares, además del sexo de la persona, la edad y la etnia, entre otros. Ver figura 7. (p. 3).

Figura 7. Factores que incrementan el riesgo de que las personas presenten trastornos cognitivos.



Nota: Ried (2005).

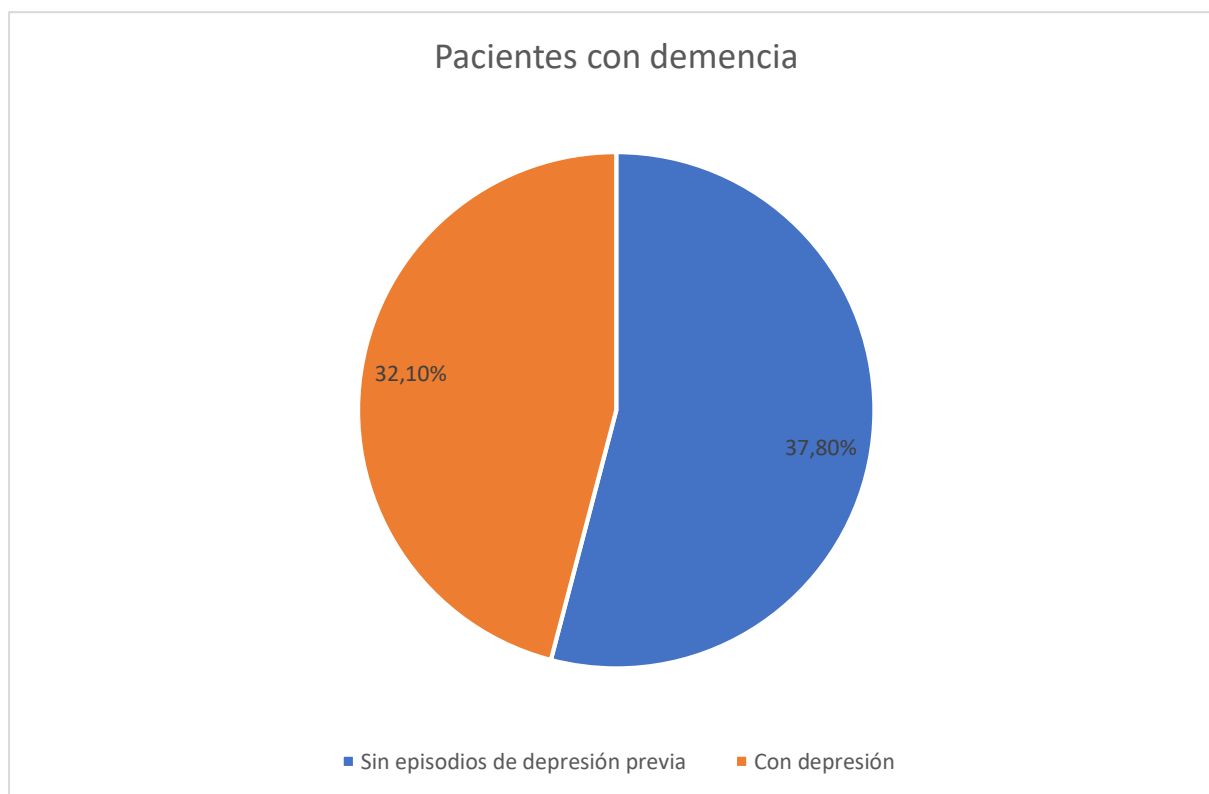
Dechent (2008) expresa que entre el 1-4% de la población adulta mayor en la comunidad presenta depresión y que este porcentaje puede aumentar un 12-14% en aquellas personas que se encuentran hospitalizadas, en cuanto a lo que es atención primaria menciona que el 6% de los pacientes atendidos presenta depresión y que aproximadamente un 10% tienen síntomas subclínicos de esta enfermedad. (p. 2).

Continuando con lo descrito por el autor anterior, los episodios depresivos en una persona aumentan de forma significativa el riesgo de demencia en una cantidad de un 13% de la tasa de demencia por episodio depresivo. Además, menciona que los casos pueden ocurrir de forma inversa señalando que de un 30 a un 40% de las personas con Alzheimer presentan depresión. (Dechent, 2008, p. 3).

Concordando con los resultados obtenidos de Ried, Dechent (2008) declara que la prevalencia es menor en el sexo masculino que en el femenino, encontrando los siguientes porcentajes 7,2% y 17,8% respectivamente. Además, menciona que efectivamente muchos de los factores de riesgo ya dichos, como un historial familiar con depresión pueden evolucionar a algún deterioro cognitivo e incluso a demencia a pocos años de iniciar con síntomas depresivos. (p. 2).

Por otro lado, Sáez (2006), reafirma el riesgo que presenta una persona con depresión de padecer o desarrollar algún tipo de trastorno cognitivo, en el estudio realizado se obtiene que pacientes depresivos los cuales no presentaban ningún episodio previo el 37,8% desarrollaron demencia y aquellos que si tuvieron episodios el 32,1% obtuvo demencia. Ver figura 8. (p. 4).

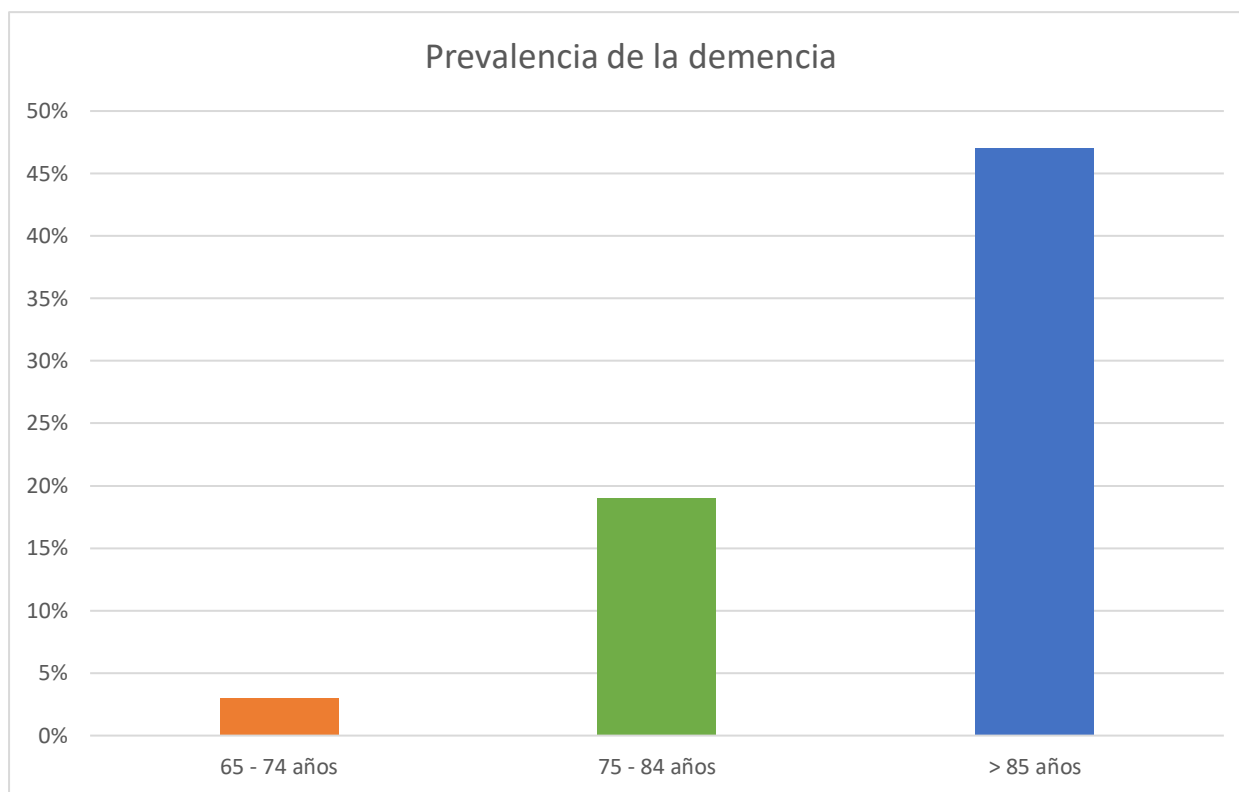
Figura 8. Pacientes depresivos que evolucionan a demencia.



Nota: Sáez (2006).

La prevalencia de la demencia va aumentando conforme la persona se envejece, al respecto el Ministerio de Salud menciona que la sintomatología frecuentemente se presenta a partir de los 65 años y que la relación entre el riesgo de presentar un trastorno cognitivo y la vejez es directamente proporcional. (p. 21). Ver figura 9.

Figura 9. Prevalencia de las demencias según la edad.

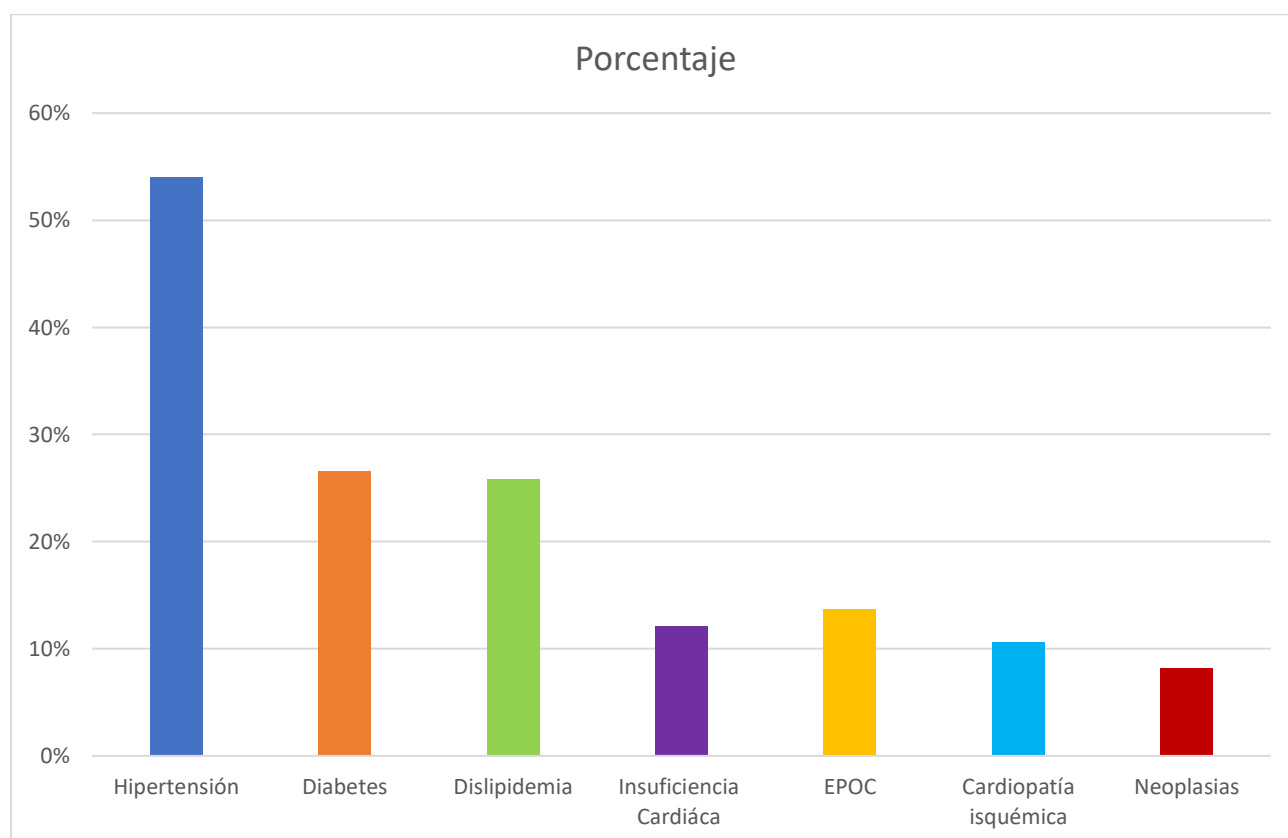


Nota: Ministerio de Salud de Costa Rica (2016).

Con respecto al resultado obtenido por el autor anterior, la prevalencia de la demencia en los adultos mayores es evidente, la carga es mayor debido a que representa una discapacidad para que la persona pueda vivir de forma independiente he aquí su importancia a nivel global en la salud pública ya que las personas conforme envejecen presentan una serie de patologías asociadas que puede contribuir en un mayor grado al deterioro de la salud de la persona.

Formiga (2008) menciona que la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular son dos de los tipos más frecuentes de demencia y que es muy común su presencia en personas adultas mayores que además presentan otras patologías o factores que pueden incrementar el riesgo de aparición de la demencia. Ver figura 10. (p. 1).

Figura 10. Factores asociados con la aparición de demencias en personas adultas mayores.



Nota: Formiga (2008)

Con respecto a los resultados obtenidos en estos estudios se logra evidenciar como las personas presentan un mayor riesgo a desarrollar algún trastorno cognitivo debido a factores como: historial de tabaquismo, historial de problemas cardiacos, accidentes cerebrovasculares, historial de depresión en la familia, la edad, la cual resulta ser más frecuente en las personas mayores de 60

años, se resalta también ciertas patologías que podrían promover de cierto modo la incidencia de la enfermedad, tal y como la hipercolesterinemia y en menor grado el cáncer.

Varios de los factores que se mencionan en los estudios anteriores coinciden entre sí, mostrando así que factores como EPOC, neoplasias, dislipidemias, problemas a nivel del corazón pueden influir, aunque en menor grado en la aparición de enfermedades relacionadas con trastornos cognitivos, además en este estudio se puede mostrar como la hipertensión es uno de los factores que más aumenta el riesgo en las personas de presentar enfermedades de tipo demencia, esto siendo de gran importancia ya que refuerza el hecho de que los antihipertensivos permiten disminuir el riesgo de demencia al controlar una presión arterial alta, además de que algunos cuentan con efectos pleiotrópicos que suman a este beneficio.

El papel que juega la presión arterial en la demencia es de gran importancia, sin embargo, no se tiene claro cómo influye la hipertensión en trastornos cognitivos, pero se piensa que podría ser por pérdidas degenerativas de la homeostasis que afectan y contribuyen al desarrollo de una demencia.

La edad es otro factor que predispone a las personas a la demencia ya que tanto la incidencia como la prevalencia de las demencias aumenta con la edad, al igual que la pérdida de neuronas también aumenta, cuando hay una gran cantidad de pérdida de neuronas puede llegar a ocurrir una atrofia generalizada que les da origen a demencias como el Alzheimer.

Por otro lado, la depresión puede ser un factor influyente y muchas veces puede evolucionar a algún tipo de trastorno cognitivo, sin embargo, cuando no hay episodios depresivos en los pacientes y de igual forma llegan a desarrollar demencia incluso en una mayor frecuencia que personas que suelen tener episodios continuos puede deberse a un mal diagnóstico inicial ya que la demencia y la depresión comparten gran parte de la sintomatología, por lo que es muy probable que se confundan los trastornos y haya un mal diagnóstico.

Es relevante mencionar que, si bien cada uno de los factores mencionados contribuyen en aumentar el riesgo de desarrollar demencia, los adultos mayores se encuentran altamente expuestos a estos riesgos debido a que gran mayoría de ellos presentan uno o más enfermedades que contribuyen a la polifarmacia, la automedicación y, por ende, a una disminución en la salud.

Relación entre los antihipertensivos y la demencia

Los medicamentos utilizados para tratar la presión arterial elevada son llamados antihipertensivos, sin embargo, estos medicamentos poseen otro tipo de propiedades que permiten su uso en otras patologías, como es el caso de la acción pleiotrópica que presentan estos fármacos en la disminución del desarrollo de trastornos cognitivos.

Tabla 11. Eficacia de los antihipertensivos en la disminución del desarrollo de demencia.

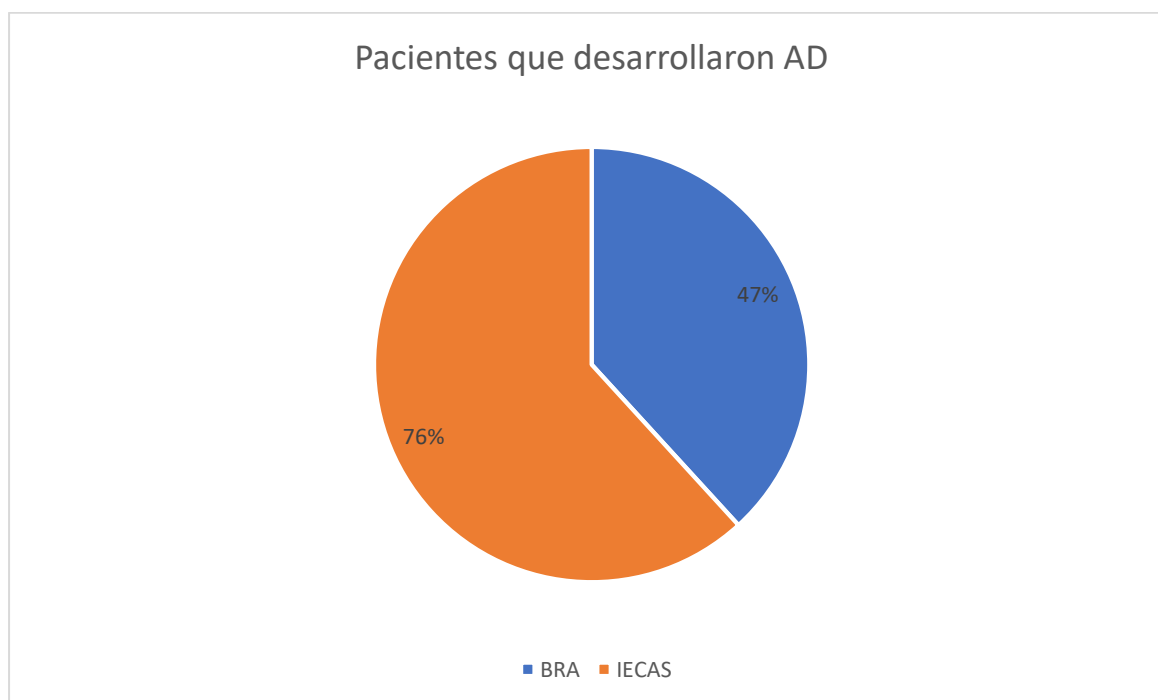
Estudio	Población	Edad media	Resultado principal
Davies, et al. (2011)	593	60 años ≤	IECAS reducen 24% BRA reducen 53% Otros 23%.
Yasar (2013)	1928	75 años <	BRA: 69% IECAS: 50% Diuréticos: 49% BB:42% BCC: 38%
Khachaturian, et al. (2006)	3227	70 años <	IECAS: 60% BCC: 45%

			BBC + diuréticos: 55%
Promedio	5748	70 años	IECAS: 50% BRA: 61%

Fuente propia.

Según Davies (2011) los bloqueadores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) reducen en un 24% y 53%, respectivamente, la probabilidad de adquirir o desarrollar la demencia de Alzheimer (AD) en comparación con los otros antihipertensivos de distintos grupos terapéuticos. Ver tabla 11, estudio 1. (p. 7).

Figura 11. Comparación entre IECAS y BRA en el desarrollo de AD.



Nota: Davies (2011).

En el mismo estudio mencionado, además de comparar a los BRA y a los IECAS con otros tipos de antihipertensivos, se hace una comparación entre estos dos grupos y su capacidad de disminuir la evolución de la demencia, también visto como la cantidad de personas que de igual forman desarrollaron Alzheimer a pesar de estar siendo tratadas con estos medicamentos. Ver figura 10.

Según este estudio los bloqueadores de los receptores de angiotensina presentan un mayor efecto en los pacientes que lo toman en cuanto a la disminución en la probabilidad de presentar la enfermedad de Alzheimer, esto puede surgir debido al mecanismo de acción de los BRA y su intervención en dos vías biológicas importantes, además de su influencia en la reducción de la angiotensina II al igual que los IECAS que poseen el mismo efecto.

Boal (2016) menciona que efectivamente los antihipertensivos pueden presentar un papel importante en los trastornos del estado de ánimo, en que la investigación revela que los pacientes a los que se les administró un fármaco perteneciente al grupo de los BRA o los IECAS tienen un riesgo más bajo de admisiones por trastornos del estado del ánimo que en comparación con los bloqueadores beta o los calcio antagonistas. (p. 3).

Por otra parte, Kono (2014) demuestra la eficacia por aparte de los BRA mediante sus efectos a nivel neurovascular y el papel que juega al disminuir la inflamación en las neuronas afectadas, la investigación es clasificada según la dosis del antihipertensivo, obteniendo que, en dosis bajas, en este caso de Telmisartán, disminuye la inflamación endotelial pero no ejerce su efecto hipotensor. En dosis altas los cambios a nivel endotelial mejoran y disminuye la presión arterial, la hipertensión puede causar una inflamación continua a nivel de neuronas por lo que la función de los BRA a este nivel además de disminuir la inflamación es proteger la unidad neurovascular. (p. 3).

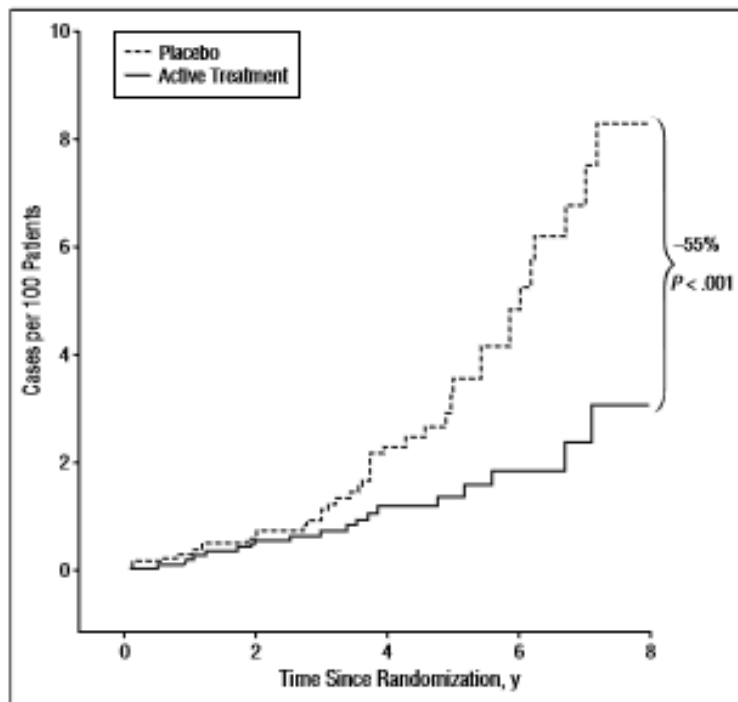
Yasar (2013) por su parte, expone el uso de antihipertensivos diuréticos, BRA, IECAS, beta bloqueadores o calcio antagonistas que presentaban la capacidad de reducir el riesgo de enfermedad de Alzheimer, resultando que el uso de IECAS y BRA reducen el riesgo de presentar demencia en un 40% a 50%, la combinación de alguno de estos medicamento con diuréticos también muestra un resultado positivo. El uso de beta bloqueadores se asoció con un efecto similar, pero en menor cantidad y el uso de calcio antagonistas no presentó ningún resultado significativo. (p. 5). Ver tabla 11, estudio 2.

El estudio de Khachaturian (2006) muestra también como los medicamentos antihipertensivos pueden reducir el riesgo de enfermedades demenciales, en la investigación se obtiene que los IECAS presentaban una reducción del 60% del riesgo y que los bloqueadores de los canales de calcio potenciaban su efecto si se daban junto con diuréticos al pasar de un 45% a un 55%. (pp. 3-4). Ver tabla 11, estudio 3.

Sin embargo, Forette (1998) menciona que la combinación de un IECA con un calcio antagonista también puede hacer efecto y que incluso puede disminuir un 50% la tasa de demencia, además resalta que si 1000 pacientes son tratados para controlar la presión arterial elevada durante cinco años, 19 podrían prevenir el desarrollo de demencias, cifra la cual es considerable tomando en cuenta que la población en general inicia con el tratamiento antihipertensivo desde una edad temprana a la aparición de trastornos cognitivos.

El autor anterior en el año 2002 hizo otro estudio presentándolo como una nueva evidencia de la eficacia en la prevención de demencia con tratamiento antihipertensivo, los resultados permitieron refinar las estimaciones que se habían realizado en el estudio anterior. Se obtuvo que la enfermedad demencial aumenta en la población en el transcurso del tiempo y que la terapia antihipertensiva reduce el riesgo de demencia en un 55% de los casos. Ver figura 12. (p.3).

Figura 12. Disminución de demencia con antihipertensivos.



Nota: Forette (2002).

Los estudios citados muestran la relación entre los antihipertensivos y los trastornos cognitivos, el efecto que ejercen en este tipo de patologías es de gran importancia para ser considerados como una opción terapéutica en el tratamiento concomitante de personas con hipertensión arterial y además un alto riesgo de desarrollar algún tipo de demencia.

Existen muchos tipos de antihipertensivos debido a esto la elección de cuál medicamento utilizar se basa en las características propias de cada grupo, incluso de cada fármaco en específico, así como en su eficacia en reducción de riesgos y en los efectos pleiotrópicos que presenten para tratar otros síntomas adicionales. La razón de las variantes en los resultados obtenidos se debe a que cada grupo terapéutico tiene propiedades distintas a otros, actúan en sitios diferentes y por mecanismo de acción distintos.

Los bloqueadores de los canales de calcio por su lado presentan diversas acciones, una de ellas es la acción antioxidante que permite dar cierta protección a nivel celular, también tienen protección endotelial que permiten un mayor control del flujo vascular y una homeostasis humoral y tisular por lo que podrían ser razones por las cuales se presenta cierto beneficio en trastornos cognitivos donde se ven afectados estos factores.

Incluso en un mismo grupo de medicamentos pueden haber variantes como es el caso de los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) los cuales varían por su acción, por su metabolización, la velocidad de disociación, por la acción antagonista y por la afinidad que tengan a ciertos receptores, esto podría explicar la diferencia entre los resultados donde se evaluó la eficacia de los BRA, ya que hay estudios donde no se muestran con resultados significativos para la disminución de trastornos cognitivos y en otras investigaciones sí parecen tener resultados con mayor relevancia, en general este grupo sí presenta mayor especificidad sobre el sistema renina angiotensina aldosterona a diferencia de los IECAS los cuales son otro grupo que resulta ser muy similar, en cuanto acción, a los BRA.

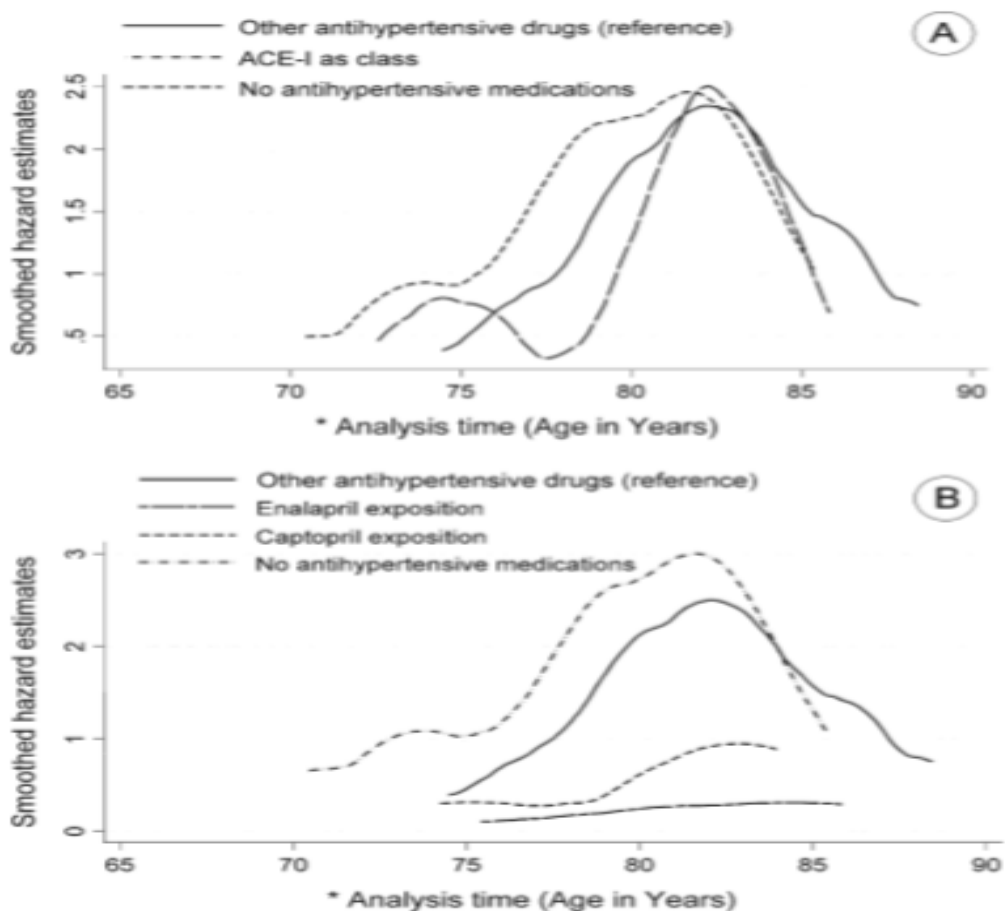
En cuanto a los IECAS también existen gran variedad de tipos de los cuales muchos se basaron en un mismo prototipo, es decir, que muchos surgieron a base del captopril, este grupo de medicamentos ejerce su función por medio de vasodilatación, también puede aumentar los niveles de angiotensina I por medio de las vías alternas, entre otras acciones que podrían explicar su efecto en casos de trastorno cognitivo ya que intervienen en la patogenia de la enfermedad por medio de mecanismos que incluyen a las placas amiloides y trastornos vasculares.

Con respecto a la asociación de grupos de antihipertensivos entre sí, todos los grupos mencionados pueden combinarse junto con diuréticos para potenciar su efecto hipotensor, ya que aumenta su eficacia, de igual forma los diuréticos por sí solos, como se puede ver en los resultados obtenidos, también mostraron capacidad de disminuir el riesgo de demencia, sin embargo, el mecanismo por el cual logra el efecto no se conoce y se piensa que sea propiamente por controlar

la presión arterial de la persona la cual es uno de los factores de riesgos que más afectan en el desarrollo de la demencia.

Por otro lado, Solfrizzi (2011), expresa que efectivamente una elevada presión arterial puede contribuir a desarrollar la enfermedad de Alzheimer por lo que podría ser de gran ayuda en estos casos el uso de medicamentos como los antihipertensivos, además de que presentan indicios de que reducen el riesgo de la aparición de trastornos cognitivos, en el estudio realizado obtuvieron que la combinación con antihipertensivos disminuyó el riesgo a presentar deterioro cognitivo. Ver figura 13. (p. 9).

Figura 13. Riesgo de presentar deterioro cognitivo con antihipertensivos.



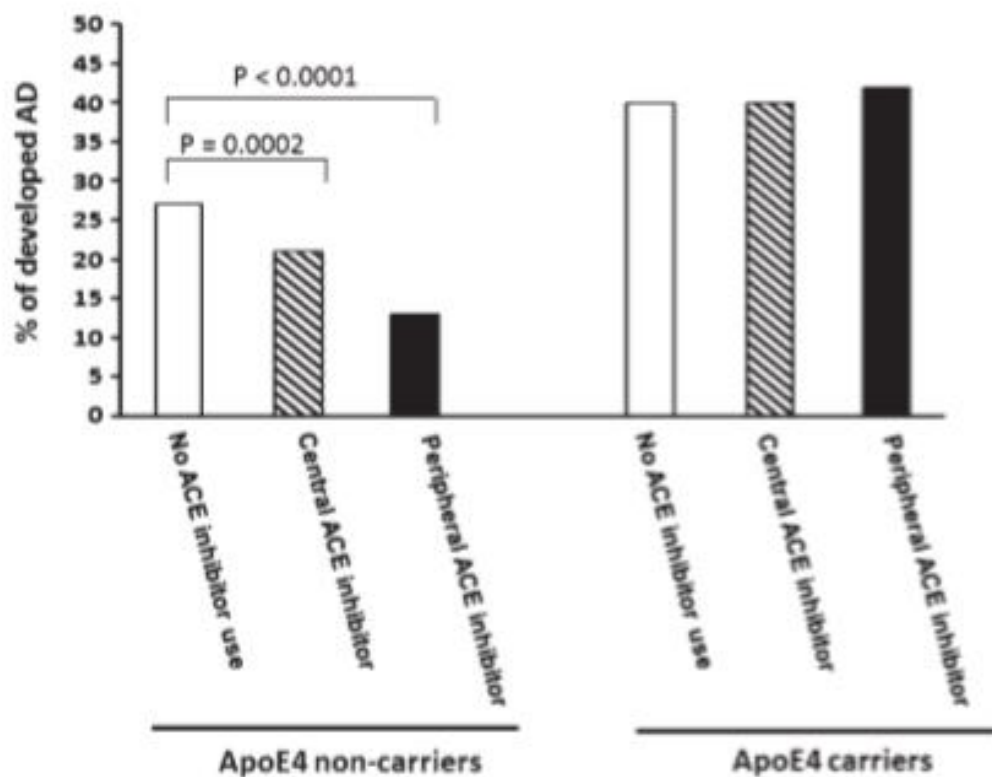
Nota: Solfrizzi (2011).

En este caso, el autor compara la eficacia de los antihipertensivos de un mismo grupo y no de grupos diferentes como se realizó en los estudios anteriores, en esta investigación se toma a los IECAS, específicamente enalapril y captopril, y se evalúa la efectividad, obteniendo que a través de los años el riesgo es menor en personas que toman cualquier tipo de medicamentos pertenecientes al grupo de los IECAS, de forma más detallada el estudio permite observar que el enalapril genera un riesgo más pequeño que el captopril y de forma más significativa en comparación a las personas que toman cualquier otro antihipertensivo de distinto grupo y de los que no toman antihipertensivos.

En términos generales la eficacia en cuanto a disminución de riesgo de demencia es muy similar entre medicamentos de un mismo grupo y la diferencia puede deberse a factores tales como su forma molecular, grupos funcionales, farmacocinética, es de considerar que la enalapril es un sucesor del captopril por lo que su diseño es similar, sin embargo, se modificó para obtener un fármaco mejorado y con menos efectos secundarios.

Qiao (2013) por su parte muestra la efectividad de los IECAS, específicamente de aquellos que presentan una acción periférica, en la disminución del riesgo de aparición de demencias como Alzheimer, comparando este grupo de antihipertensivos de acción periférica con los de acción central obteniendo que los primeros obtuvieron 68% y los de acción central 33% de probabilidad de disminuir el riesgo en las personas que toman este tipo de medicamentos. Ver figura 14. (p. 3).

Figura 14. Comparación de los IECAS central y periféricos con o sin presencia del alelo ApoE4.



Nota: Qiao, (2013).

Este resultado es un claro ejemplo de que incluso el sitio de acción de un medicamento es de importante consideración en el caso de tratar una patología, al comparar el tipo de acción que ejercen los medicamentos, en este caso ya sea periférico o central, ya que difiere entre medicamentos de un mismo grupo terapéutico, reforzando también los resultados obtenidos de los distintos estudios donde se puede observar diferencias en cuanto a el grado en el que los IECAS disminuyen el desarrollo de algún tipo de trastorno cognitivo.

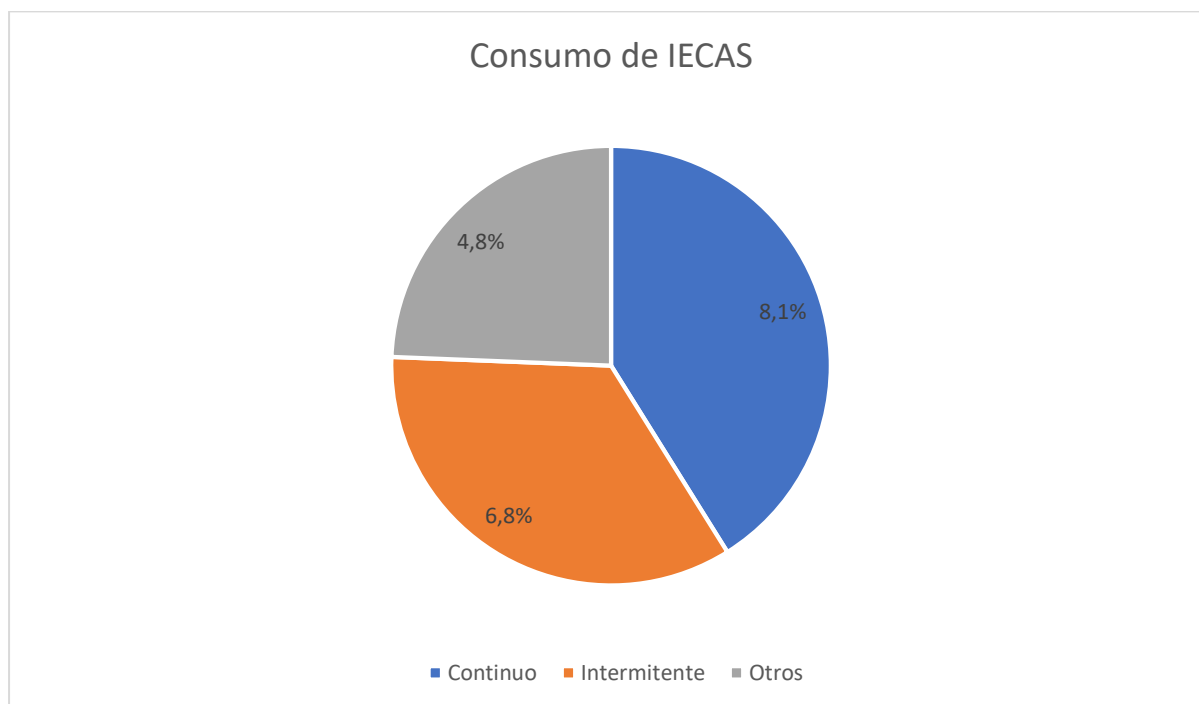
Dicho resultado permite demostrar la eficacia de los IECAS en la disminución del riesgo de Alzheimer y además resalta la importancia de ApoE4 en las personas que los presentan, ya que contribuye a ser un factor de riesgo para la aparición de demencias. La enzima convertidora de angiotensina parece estar fuertemente involucrada en la patogenia del Alzheimer debido a que la

ECA se encuentra en concentraciones muy elevadas en el cerebro de las personas que lo padecen, la pérdida de la angiotensina de tipo II puede inducir a un aneurisma cerebrovascular y finalizar en la patología demencial.

Tiempo que tardan los antihipertensivos para disminuir el riesgo de demencia

De igual forma en otro estudio nombra a los IECAS y su capacidad de disminuir la probabilidad de padecer algún trastorno cognitivo, específicamente Alzheimer, mediante un estudio del estado mental de los pacientes los cuales estaban agrupados en los que tomaban de forma continua el tratamiento, los que lo usaban de forma intermitente y los que tomaban otro grupo de antihipertensivos diferente, obteniendo que el grupo de personas que tomaban el medicamento de forma continúan disminuyeron de un 8.8 a 0.7 mientras que los que realizaban una administración intermitente pasaron de un 7.9 a 1.1, el grupo de pacientes que tomaba otro medicamento pasaron de 6.4 a 1.6. Ver figura 15. (Soto, 2013, p. 3).

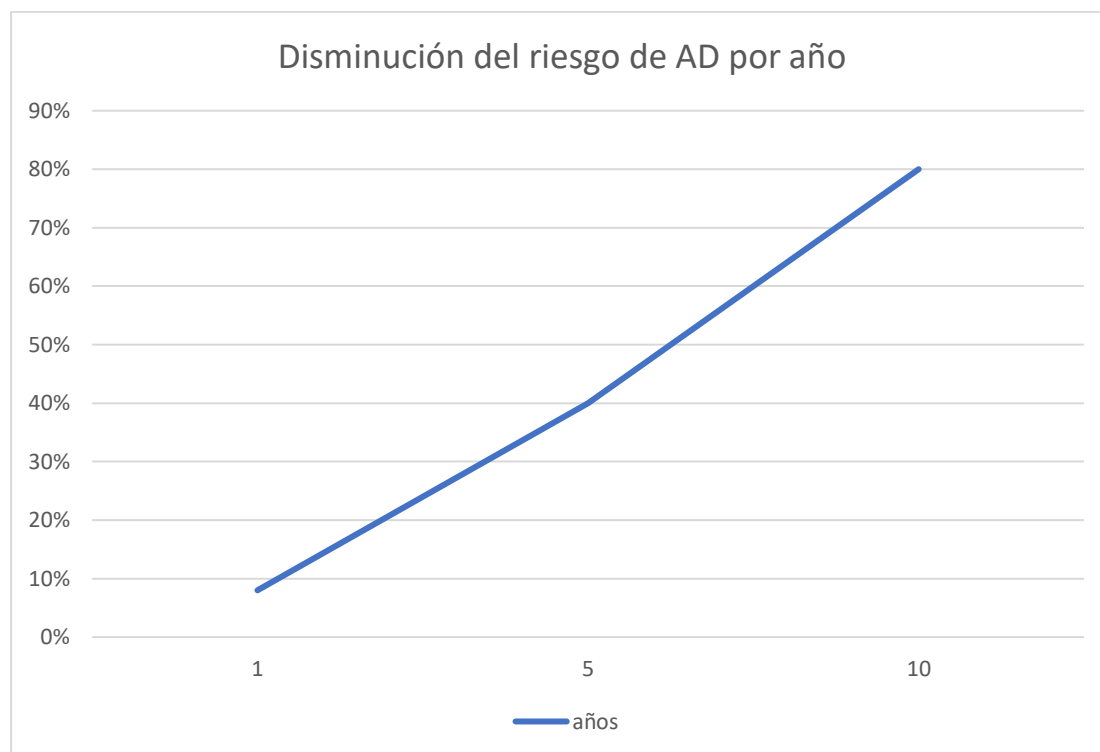
Figura 15. Consumo de IECAS y la disminución de la probabilidad de desarrollar Alzheimer.



Nota: Soto (2013).

En otro estudio, se expone como resultado que el uso de drogas antihipertensivas se asoció con una reducción del 8% en el riesgo de demencia, reforzando lo dicho anteriormente, con los años de tratamiento el efecto neuroprotector y la disminución del riesgo de presentar algún tipo de demencia es mayor. Ver figura 16. (Haag, 2009, p. 4).

Figura 16. Disminución del riesgo de Alzheimer por año de tratamiento con antihipertensivos.



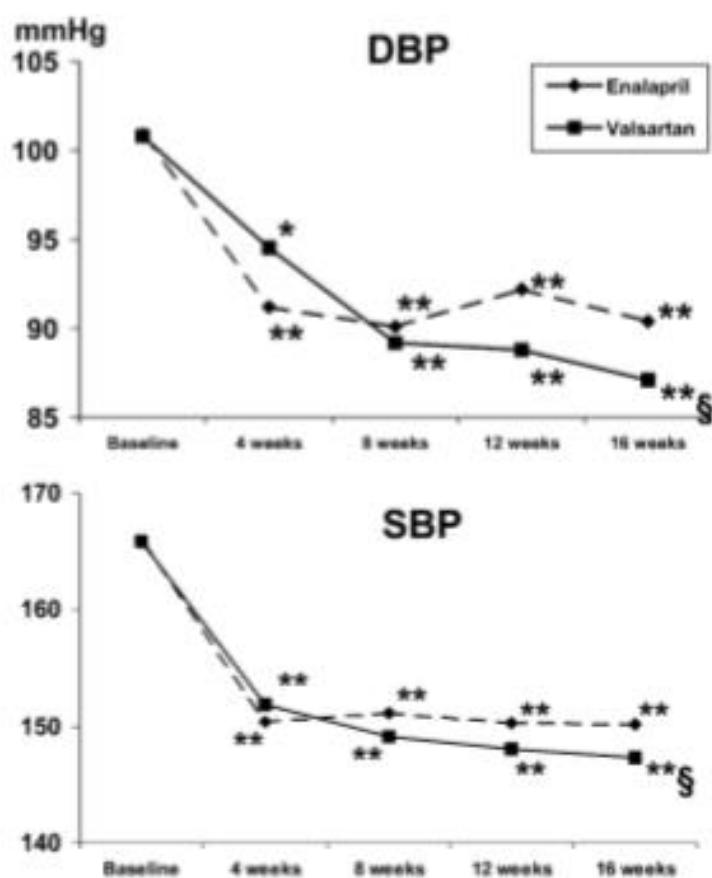
Nota: Haag (2009).

Por otro lado, Skoog (2005) señala que para que los antihipertensivos puedan reducir el riesgo de demencia se debe realizar un seguimiento de mínimo de cinco años en la persona con el

tratamiento antihipertensivo, además menciona que el declive cognitivo podría pasar a ser de un 20 a 30% de reducción en el riesgo de deterioro cognitivo. (p. 4).

Fogari (2004) compara el tiempo que tardan los ARA II y los IECAS en ejercer su efecto en la disminución del riesgo de trastorno cognitivo y en la disminución de la hipertensión arterial, relacionándolas entre sí. Ver figura 17. (p. 3).

Figura 17. Efecto de los antihipertensivos a través del tiempo.



Nota: Fogari (2004).

En la figura 16 se logra observar cómo los ARA II, en este caso el Valsartán presenta un mayor efecto tanto en la presión sistólica como en la diastólica, el estudio se realizó durante 16 semanas y se relacionó el efecto hipotensor con la disminución del riesgo de padecer algún

trastorno cognitivo, señalando que en 16 semanas se logró disminuir de un 11 a un 18% del riesgo. (Fogari, 2004, p. 3).

Estos resultados no muestran una mayor diferencia en cuanto a los beneficios de los IECAS y/o los ARA II versus otros medicamentos antihipertensivos, sin embargo, sí contribuyen en el enlentecimiento del deterioro cognitivo al igual que algunos otros medicamentos con igualdad finalidad, por lo tanto, en la aparición de la enfermedad de Alzheimer. Esto indica que al ser la hipertensión arterial un factor predisponente a este tipo de patologías el tratamiento de la enfermedad por sí solo contribuye a disminuir las probabilidades de que las demencias se desarrollen.

Además, estos estudios no compararon tan solo la eficacia de los antihipertensivos, sino también el tiempo de duración para que se logre obtener el beneficio de una reducción en el riesgo de demencia, como se puede observar en la figura 14, las personas que toman el medicamento de forma continua presentan mayores efectos en lo que es la disminución del riesgo, en comparación a aquellos que toman el fármaco, pero no de una forma cumplida, sino de forma intermitente.

Adiciona a esto, en la figura 15 se observa cómo por año va disminuyendo el riesgo a que una persona presente algún trastorno cognitivo, esto si toma antihipertensivos y en mayor grado si la elección terapéutica fue la ideal, considerando cuáles son los grupos de medicamentos con efecto hipotensor que más contribuyen al enlentecimiento del desarrollo de alguna demencia.

Importante tomar en cuenta que el efecto pleiotrópico que presentan algunos antihipertensivos no resulta ser de acción inmediata, pero si pudieran generar grandes beneficios a futuro, dichos efectos positivos que se pueden obtener de ellos son relevantes al considerar que la mayoría de las personas comienzan el tratamiento a una edad temprana o al menos con un mayor tiempo previo a los inicios de los síntomas de patologías relacionadas con alteraciones en el sistema nervioso central.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Factores de riesgo más frecuentes en personas que desarrollan demencia.

La depresión es uno de los factores de riesgo más importantes por considerar en enfermedades como la demencia, debido a que puede contribuir a su desarrollo e incluso disfrazar la patología al compartir gran cantidad de síntomas que permiten la confusión en el diagnóstico; inclusive muchas veces detectar la depresión en una persona adulta mayor resulta ser de gran dificultad debido a que este tipo de trastornos se encuentran influidos por factores culturales que le atribuyen el síndrome a la persona anciana como un factor propiamente de la edad.

Factores de riesgo tales como la depresión y trastornos del estado del ánimo deben de tomarse con mayor seriedad y deben ser considerados ante un diagnóstico debido a que estos pueden evolucionar a problemas más graves que contribuyen con el deterioro de la salud de la persona que la presenta, es por esta razón que la educación a los pacientes sobre enfermedades relacionadas con trastornos cognitivos es de gran importancia para el control de la patología ya que se puede realizar un abordaje temprano y evitar o disminuir la evolución de esta.

Los trastornos cognitivos afectan la vida cotidiana y la autonomía de las personas que lo padecen, el problema aumenta a medida que el trastorno avanza y se ve reflejado en las actividades diarias básicas tales como el simple hecho de alimentarse, bañarse o vestirse, en la movilidad y en la funcionalidad física e instrumental, además, generan un mayor costo tanto para el individuo como para las personas a su alrededor, familia, tanto emocional como económico.

Las demencias o trastornos cognitivos son más comunes en las personas adultas mayores debido a que la prevalencia de la enfermedad avanza de manera proporcional a la edad, es una enfermedad que resulta ser fatal al no contar con tratamiento que curen la patología, sino que tienen

como finalidad reducir la sintomatología por lo que sería de gran utilidad contar con medicamentos que si permitan disminuir el riesgo de padecer algún tipo de alteración cognitiva.

La presión arterial alta es un factor que se encuentra fuertemente relacionado a el desarrollo de la demencia debido a que causa diversos tipos de trastornos vasculares e influye en la pérdida degenerativa de la homeostasis, la cual se encuentra controlada neuralmente y es de gran importancia en el desarrollo de la demencia, es por esta razón que el control oportuno y constante de la presión arterial podría ser de gran ayuda en la evolución de la patología.

De los medicamentos antihipertensivos, los pertenecientes al grupo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina son los que más muestran evidencia de disminuir el riesgo de padecer algún tipo de trastorno cognitivo al presentar en su mecanismo efectos pleiotrópicos atribuibles al descenso en el desarrollo de la demencia, además de que por su efecto principal en la disminución de la presión arterial, el riesgo de que aparezca el trastorno en la persona, es menor.

Relación entre los antihipertensivos y la demencia, y el tiempo estimado para disminuir el riesgo de la patología.

La combinación de los diuréticos junto con los BRA o los IECAS hace que la acción hipotensora y el efecto en la disminución del riesgo de demencia se potencie aún más que si se decidiera a aumentar la dosis de alguno de los dos grupos (BRA o IECAS), por el motivo de que ejercen mecanismos de acción diferentes, uno se enfoca en la reducción del volumen plasmático o su acción es a nivel renal y los otros dos en inhibir la producción de angiotensina II.

Para evidenciar el efecto de los antihipertensivos en enfermedades asociadas a alteraciones a nivel de sistema nervioso central la persona debe haber tenido un cierto periodo de tiempo

tomando el tratamiento, sin abandono terapéutico y con los medicamentos que poseen las propiedades específicas para lograr el descenso del riesgo de desarrollo de la patología.

La enzima convertidora de angiotensina está involucrada en la patogenia del Alzheimer, razón por la cual tanto los BRA como los IECAS poseen el efecto pleiotrópico de la disminución del riesgo de padecer algún tipo de trastorno cognitivo, ya que ambos grupos intervienen, ya sea de forma directa o indirecta, en el funcionamiento de la enzima y en la producción de angiotensina II, esta angiotensina es un potente vasoconstrictor que se encuentra en grandes cantidades a nivel cerebral en las personas con algún tipo de demencia por lo que al inhibir su producción la mejora o enlentecimiento de la progresión del trastorno es mayor.

Los antihipertensivos pertenecientes al grupo de los calcio antagonistas y a los bloqueadores beta adrenérgicos son lo que menos presentan efecto en la disminución del riesgo de padecer demencia e incluso podrían verse asociados con un mayor riesgo, por lo que es importante una correcta elección terapéutica en aquellas personas que son altamente propensos a trastornos cognitivos ya que se podría inducir de una forma más rápida al trastorno.

Hay medicamentos antihipertensivos que además de su efecto hipotensor tienen otros beneficios, por ejemplo, los efectos pleiotrópicos que permiten disminuir el riesgo de desarrollar algún tipo de trastorno cognitivo, incluso si la persona ya es diagnosticada con la demencia este tipo de medicamentos podría eliminar o enlentecer el proceso. Los fármacos con esta propiedad son los BRA y los IECAS los cuales tiene su acción sobre el sistema renina angiotensina, la cual a nivel cerebral se encuentra implicada en la aparición de patologías demenciales.

Recomendaciones

Al realizar esta investigación se logró determinar varios factores modificables que pueden ayudar a la mejora del abordaje de este tipo de patologías, por lo que se recomienda a los médicos tomar en cuenta el estado cognitivo del paciente, la salud mental y el historial familiar para una adecuada elección terapéutica.

Los doctores deben de igual forma considerar recetar antihipertensivos pertenecientes a los bloqueadores de los receptores de la angiotensina o a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina si el estado de la persona a la cual tratan presenta grandes riesgos de presentar trastornos cognitivos.

En términos generales a todos los profesionales de salud encargados, no tratar a personas hipertensas con alto riesgo de padecer demencia con bloqueadores beta adrenérgicos o bloqueadores de los canales de calcio por su capacidad de contribuir al riesgo de padecer estas enfermedades.

La población debe tomar con mayor seriedad enfermedades tales como la depresión o los trastornos del estado del ánimo ya estos podrían generar grandes dificultades a futuro en la persona, esto si no son tratados adecuadamente y de manera temprana.

Todos los profesionales de salud, en especial médicos y farmacéuticos, deben actualizarse en temas sobre trastornos cognitivos, es una problemática a nivel salud que ha ido creciendo y es de gran importancia que los encargados de la salud tengan conocimiento sobre cómo abordar este tipo de problemas.

A la población de profesionales farmacéuticos poner en práctica una correcta atención farmacéutica y no limitarse a realizar despacho de medicamentos, por el contrario, brindar el servicio a los pacientes para abrir oportunidad de disminuir problemas relacionados con los medicamentos y evaluar estados de situación para poder conseguir mediante una correcta elección del fármaco el fin terapéutico al cual se quiere llegar.

La Caja de Seguro Social debe capacitar a sus profesionales de salud para que estos puedan brindar charlas y realizar boletines informativos sobre las demencias y la depresión para educar a la población y hacer consciencia sobre la gravedad de estas patologías que suelen ser en muchos casos subestimadas.

Los laboratorios deben realizar investigaciones activas de nuevas dianas terapéuticas para la enfermedad de Alzheimer que permitan realizar acciones que modulen o inhiban la producción de angiotensina.

El colegio de farmacéuticos de Costa Rica debe brindar capacitaciones para los profesionales que se encuentran en el área de la farmacia comunitaria e incentivar a los de industrial a innovar y mantener una búsqueda activa en tratamiento para enfermedades relacionadas con trastornos cognitivos.

Las universidades deben incentivar a nuevas investigaciones, promover proyectos que permitan disminuir la polifarmacia y aumentar la innovación con medicamentos que ya se utilicen, buscando nuevas indicaciones o acciones que presenten los fármacos, es decir, los efectos pleiotrópicos que no estén siendo aprovechados como terapia para otras patologías. Además, es de gran importancia que fortalezcan los programas de ciertas materias para que los estudiantes tengan un mayor conocimiento sobre trastornos cognitivos.

Referencias

- Alcaraz, V. (2000) Estructura y función del Sistema Nervioso: recepción sensorial y estados del organismo. Universidad de Guadalajara. Segunda edición. Recuperado de: https://books.google.co.cr/books?id=m4HW0KJhbZIC&printsec=frontcover&dq=funciones+del+sistema+nervioso&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiCq83AqcPbAhWC51QKHWh_CVIQ6AEIJTAA#v=onepage&q=funciones%20del%20sistema%20nervioso
- Amosa, M. (2014) Neurología y neurocirugía. Manual CTO de Medicina y Cirugía. España. Novena edición. Ed. Grupo CTO.
- Ashby, E y Kehoe, P. (2013) Current status of renin-aldosterone angiotensin system-targeting anti-hypertensive drugs as therapeutic options for Alzheimer's disease. United Kingdom. Doi: 10.1517/13543784.2013.81263.
- Bellón, J. (2011) Predicting the onset of major depression in primary care: international validation of a risk prediction algorithm from Spain. Universidad de Málaga, España. Doi: 10.1017/S0033291711000468.
- Benedí, J y Romero, C. (2005) Antihipertensivos. Universidad Complutense de Madrid. Vol 19.
- Birkenhager, W., Leeiw, P., y et al. (2007) Hypertensie als bron van cognitieve regressie, respectievelijk dementia. Erasmus MC. Centrum, Rotterdam.
- Boal, A. (2016) Monotherapy With Major Antihypertensive Drug Classes and Risk of Hospital Admissions for Mood Disorders. United Kingdom. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08188
- Cano, C. (2007) Tratamiento de las demencias. Revista Colombiana de Psiquiatría. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcp/v36s1/v36s1a13.pdf>
- Chavarría, J. (2015) Depresión: una enfermedad común en el adulto mayor. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXII. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2015/rmc152zk.pdf>

- Chen, L., Lee, A., y et al. (2010) Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. United States of America. Doi: 10.1136/bmj.b5465.
- Dechent, C. (2008) Depresión geriátrica y trastornos cognitivos. Chile. Recuperado de: <https://es.scribd.com/document/135725520/depresion-geriatrica>
- Delgado, C., Salinas, P. (2009) Evaluación de las Alteraciones Cognitivas en Adultos Mayores. Universidad Chile. Recuperado de: https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/Publicaciones/Revista/alteraciones_adultos_mayores.pdf
- Dipiro, J. et al. (2008) Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach. Estados Unidos. 7ª edición. Ed. Mc Graw Hill. Doi: 10.1036/007147899X
- Donoso, A y Delgado, C. (2009) Perspectivas en la prevención y tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer. Revista Médica. Chile.
- Esper, R. (2001) Efectos pleiotrópicos de los antagonistas del calcio. Universidad de Buenos Aires, Argentina. Recuperado de: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2014/07/793.pdf>
- Florez, J. (2008). Farmacología Humana. Elsevier Masson. 5ta edición. España.
- Flower; R., Humphrey P., y et al. (2007). *Rang & Dale's pharmacology*. Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Fogari, R. et al (2004) Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. Italia. Doi: 10.1007/s00228-003-0717-9
- Forette, F. et al (1998) Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. The Lancet. Vol. 352. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9802273>
- Formiga, F. et al (2008) Aspectos diferenciales de comorbilidad en pacientes ancianos con demencia tipo Alzheimer o con demencia vascular. Revista de Neurología. España. Recuperado de: <https://www.neurologia.com/articulo/2007490>

- Fernández, X., y Robles, A. (2008) I Informe estado de situación de la persona adulta mayor en Costa Rica. Recuperado de: <http://ccp.ucr.ac.cr/espam/espam.html>
- Gelber, R. et al (2013) Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment. American Academy of Neurology. Asia. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a351d4
- Goodman y Gillman (2012) Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12° edición. McgrawHill, México.
- Haag, M., Hofman, A., Koudstaal, P., Breteler, M., y Stricker, B (2009) Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia. Holanda. Doi: 10.1212/01.wnl.0000345062.86148.3f
- Hajjar, I y Rodgers, K. (2013) Do angiotensin receptor blockers prevent Alzheimer's disease. United State of America. Doi: 10.1097/HCO.0b013e3283620745.
- Hanon, O., Seux, M., Lenoir, H., Rigaud, A., Forette, F. (2003) Hypertension and Dementia. Francia. Doi: 10.1007/s11886-003-0104-2.
- Hanon, O., et al. (2006) Relationship between antihypertensive drug therapy and cognitive function in elderly hypertensive patients with memory complaints. Journal of Hypertension. Francia. Doi: 10.1097/01.hjh.0000244961.69985.05
- Instituto Nacional de Estadística y Censos (2013) Estimaciones y proyecciones de población por sexo y edad. Costa Rica.
- Kaplan y Sadock. (2015). Sinopsis de psiquiatría. 11° edición. Estados Unidos: Wolters Kluwer.
- Khachaturian, S. et al (2006). Antihypertensive Medication Use and Incident Alzheimer Disease. American Medical Association. Estados Unidos. Doi: 10.1001/archneur.63.5.noc60013
- Kikuchi, K. et al (2013) Potential of the Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) Telmisartan, Irbesartan, and Candesartan for Inhibiting the HMGB1/RAGE Axis in Prevention and Acute Treatment of Stroke. International Journal of Molecular Sciences. Japón. Doi: 10.3390/ijms140918899

- Kono, S. et al (2014) Neurovascular protection by Telmisartan via reducing neuroinflammation in stroke-resistant spontaneously hypertensive rat brain after ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. Japón. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.037
- Martínez, C. (2017) Investigación Descriptiva: Tipos y Características. Recuperado de: <https://www.lifeder.com/investigacion-descriptiva/>
- Martínez, J. (2002) Guía de Apuntes Básicos para el Docente de la Materia Técnicas de Investigación. Universidad Mesoamericana. Recuperado de: <http://geiuma-oax.net/sam/Apuntes.pdf>
- Ministerio de Salud (2014) Análisis de Situación de Salud. Costa Rica. Recuperado de: https://ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/analisis-de-situacion-de-salud/2618-analisis-de-situacion-de-salud-en-costarica/file&usg=AOvVaw2_B60p2fIIP81SUn4cND8
- Organización Mundial de la Salud (2013) Información general sobre la Hipertensión en el mundo. Recuperado de: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/87679/WHO_DCO_WHD_2013.2_spa.pdf;jsessionid=B09465F8938E71360EC68D1D96D78B4B?sequence=1.
- Patrone, D. (2009) Neurología: el sistema nervioso. El Cid Editor. Recuperado de: [https://ebookcentral.proquest.com/lib/biblioui/reader.action?docID=3182153&query="+sistema+nervioso](https://ebookcentral.proquest.com/lib/biblioui/reader.action?docID=3182153&query=)
- Pedret, C., Molinuevo, J y Rami, L. (2010) Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase podrómica y preclínica. *Revista de Neurología*. España.
- Pichot, P., López, J. et al. (1995). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Masson S.A, España. Recuperado de: <https://psicovalero.files.wordpress.com/2014/06/manual-diagnoc3b3stico-y-estadc3adstico-de-los-trastornos-mentales-dsm-iv.pdf>
- Pocket Atlas. (2010) Hipertensión Arterial. España. Grupo Ars Medica.

- Qiao, W. et al (2013) Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and the Reduced Risk of Alzheimer's Disease in the Absence of Apolipoprotein E4 Allele. *Journal of Alzheimer's Disease*. United State of America. Doi: 10.3233/JAD-130716
- Ried, D. et al (2005) A Study of Antihypertensive Drugs and Depressive Symptoms (SADD-Sx) in Patients Treated With a Calcium Antagonist Versus an Atenolol Hypertension Treatment Strategy in the International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST). *American Psychosomatic Society*. United State of America. Doi: 10.1097/01.psy.0000160468.69451.7f
- Rodríguez, J., y Mesa, P. et al. (2005). *Trastornos Cognitivos*. Ed. Pirámide. Recuperado de: https://www.researchgate.net/profile/Juan_Rodriguez-Testal/publication/236853035_Trastornos_cognitivos/links/596a6129a6fdcc18ea74f743/Trastornos-cognitivos.pdf
- Rommy von Bernhardt, M. (2005) Envejecimiento: Cambios bioquímicos y funcionales del Sistema Nervioso Central. *Revista Neuro-Psiquiátrica*. Chile. Doi: 10.4067/S0717-92272005000400004
- Ruiz, M. (2011) *Políticas Públicas en salud y su impacto en el seguro popular*. México. Recuperado de: http://www.eumed.net/tesis-doctorales/2012/mirm/cualitativo_cuantitativo_mixto.html
- Sáez, J., Lee, L. y Walker, Z. (2006) Long-Term outcome of depressive pseudodementia in the elderly. *Journal of Affective Disorders*. United Kingdome. Doi: 10.1016/j.jad.2006.11.004
- Saúco, M., et al. *Actualización en la demencia vascular*. *Revista Neurológica*. España. Recuperado de: <https://www.neurologia.com/articulo/2004510>
- SHEP Cooperative Research Group (1991) 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). Vol. 265. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2046107>

- Skoog, I. et al (2005) Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: study on cognition and prognosis in the early (SCOPE). *American Journal of Hypertension*. Doi: 10.1016/j.amjhyper.2005.02.01
- Solfrizzi, V. et al (2011) Angiotensin-converting enzyme inhibitors and incidence of mild cognitive impairment. *Italia*. Doi: 10.1007/s11357-011-9360-z
- Soto, M. et al (2013) Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Alzheimer's Disease Progression in Older Adults. *The American Geriatrics Society*. Francia. Doi: 10.1111/jgs.12415
- Tortosa, A. (2008) Sistema Nervioso: anatomía. Universidad de Barcelona, España. *Infermera virtual*. Recuperado de: <https://www.infermeravirtual.com/files/media/file/99/Sistema%20nervioso.pdf?1358605492>
- Wright, J., Yamamoto, B., Harding, J. (2007) Angiotensin receptor subtype mediated physiologies and behaviors: New discoveries and clinical targets. Elsevier. Estados Unidos. Doi: 10.1016/j.pneurobio.2007.10.009.
- Yasar, S. et al (2013) Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease. *American Academy of Neurology*. United State of America. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a35228
- Zhuang, S. et al (2016) The association of renin-angiotensin system blockade use and risks of cognitive impairment of aging and Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Neuroscience*. China. Doi: 10.1016/j.neulet.2016.05.003.

Anexos

Anexo A. Criterio diagnóstico para la demencia en la enfermedad de Alzheimer

A. La presencia de múltiples déficits cognitivos se manifiesta por:	Deterioro de la memoria (de la capacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente).
	Una (o más) de las siguientes alteraciones cognitivas: a. Afasia: alteración del lenguaje. b. Apraxia: deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras, a pesar de que la función motora está intacta. c. Agnosia: falla en el reconocimiento o identificación de objetos, a pesar de que la función sensorial está intacta. d. Alteraciones ejecutivas: por ejemplo, planificación, organización, secuenciación y abstracción.
B. Los déficits cognitivos en cada uno de los criterios A1 y A2 provocan un deterioro significativo de la actividad laboral o social y representan una merma importante del nivel previo de actividad.	
C. El curso se caracteriza por un inicio gradual y un deterioro cognoscitivo continuo.	
D. Los déficits cognitivos de los criterios A1 y A2 no se deben a ninguno de los siguientes factores:	Otras enfermedades del sistema nervioso central que provocan déficit de memoria y cognoscitivos.
	Enfermedades sistémicas que pueden provocar demencia (por ejemplo, hipotiroidismo, deficiencia de ácido fólico, vitamina B2).
	Enfermedades inducidas por sustancias.
E. Los déficits no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium.	
F. La alteración no se explica mejor por la presencia de otro trastorno del eje I (por ejemplo, trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).	

Nota: Delgado, 2009.

Anexo B. Instrumento para la redacción de conclusiones y recomendaciones.

Resultado	Oración de enlace	Conclusión	Oración de enlace	Recomendación
De los factores de riesgo en demencia la depresión es el que más influye.	Por lo que se concluye que	La depresión es uno de los factores de riesgo más importantes por considerar en enfermedades como la demencia, debido a que puede contribuir a su desarrollo e incluso disfrazar la patología al compartir gran cantidad de síntomas que permiten la confusión en el diagnóstico.	Por lo que se recomienda que	Detectar a tiempo signos o síntomas que indiquen depresión, por el alto riesgo de que evolucione a demencia.
Los trastornos en el estado del ánimo y la depresión pueden evolucionar a trastornos cognitivos.	Por lo que se concluye que	La educación a los pacientes sobre enfermedades relacionadas con trastornos cognitivos es de gran importancia para el control de la patología ya que se puede realizar un abordaje temprano y evitar o disminuir la evolución de esta.	Por lo que se recomienda que	Considerar el riesgo que presenta una persona con depresión.

El problema aumenta a medida que el trastorno avanza y esto se ve reflejado en las actividades diarias.	Por lo que se concluye que	Los trastornos cognitivos afectan la vida cotidiana y la autonomía de las personas que lo padecen, además generan un mayor costo tanto para el individuo como para las personas a su alrededor, familia, tanto emocional como económico.	Por lo que se recomienda que	Buscar nuevas alternativas terapéuticas para la enfermedad del Alzheimer.
Las demencias o trastornos cognitivos son más comunes en las personas adultas mayores.	Por lo que se concluye que	La prevalencia de la enfermedad avanza de manera proporcional a la edad.	Por lo que se recomienda que	Tener cuidados con los signos y síntomas que presenten las personas ya que podrían ser indicios de algún trastorno.
La presión arterial alta es un factor que se encuentra fuertemente relacionado con el desarrollo de la demencia.	Por lo que se concluye que	Causa diversos tipos de trastornos vasculares e influye en la pérdida degenerativa de la homeostasis, la cual se encuentra controlada neuralmente y es de gran importancia en el desarrollo de la demencia.	Por lo que se recomienda que	Un control adecuado, oportuno y constante de la presión arterial.
Los IECAS y los BRA disminuyen	Por lo que se concluye que	Los IECAS y los BRA presentan en su	Por lo que se	En personas propensas a

trastornos cognitivos.		mecanismo efectos pleiotrópicos atribuibles al descenso en el desarrollo de la demencia.	recomienda que	padecer algún tipo de trastorno cognitivo, utilizar IECAS o BRA para tratar la hipertensión y a su vez el trastorno.
Los diuréticos potencian el efecto de los BRA y los IECAS.	Por lo que se concluye que	Los diuréticos aumentan el efecto de los IECAS y los BRA por el motivo de que ejercen mecanismos de acción diferentes, uno se enfoca en la reducción del volumen plasmático o su acción es a nivel renal y los otros dos en inhibir la producción de angiotensina II.	Por lo que se recomienda que	A las personas propensas a padecer algún tipo de demencia y que sean hipertensas tratarlas con diuréticos combinados con BRA o IECAS.
Se requiere tomar antihipertensivos por un periodo de tiempo no menor a un año.	Por lo que se concluye que	Para evidenciar el efecto de los antihipertensivos en enfermedades asociadas con alteraciones a nivel de sistema nervioso central la persona debe haber tenido un cierto periodo de tiempo tomando el tratamiento.	Por lo que se recomienda que	Tomar los medicamentos de forma correcta, continua y sin abandono terapéutico para lograr el descenso del riesgo de desarrollo de la patología.

<p>La enzima convertidora de angiotensina está involucrada en la patogenia del Alzheimer.</p>	<p>Por lo que se concluye que</p>	<p>Tanto los BRA como los IECAS poseen el efecto pleiotrópico de la disminución del riesgo de padecer algún tipo de trastorno cognitivo, ya que ambos grupos intervienen, ya sea de forma directa o indirecta, en el funcionamiento de la enzima.</p>	<p>Por lo que se recomienda que</p>	<p>Realizar más investigaciones sobre la relación entre la ECA y la demencia.</p>
<p>Los calcio antagonistas y a los bloqueadores beta adrenérgicos son lo que menos presentan efecto en la disminución del riesgo de padecer demencia.</p>	<p>Por lo que se concluye que</p>	<p>Los antihipertensivos BBC y los bloqueadores beta adrenérgicos están asociados con un mayor riesgo de producir demencia.</p>	<p>Por lo que se recomienda que</p>	<p>Una correcta elección terapéutica en aquellas personas que son altamente propensas a trastornos cognitivos ya que se podría inducir de una forma más rápida al trastorno.</p>
<p>Ciertos antihipertensivos presentan</p>	<p>Por lo que se concluye que</p>	<p>Los fármacos con esta propiedad son los BRA y los IECAS los cuales</p>	<p>Por lo que se</p>	<p>Usar estos grupos de fármacos en personas</p>

<p>además de su efecto hipotensor, otros beneficios, por ejemplo, los efectos pleiotrópicos que permiten disminuir el riesgo de desarrollar algún tipo de trastorno cognitivo.</p>		<p>tiene su acción sobre el sistema renina angiotensina, la cual a nivel cerebral se encuentra implicada en la aparición de patologías demenciales.</p>	<p>recomienda que</p>	<p>propensas a presentar algún trastorno cognitivo.</p>
---	--	---	-----------------------	---