

Investigación original

10 de febrero de 2025

Deterioro cognitivo después de un primer ataque isquémico transitorio

Víctor A. Del Bene, PhD^{1,2}; George Howard, Dr. en Salud Pública³; Dr. Toby I. Gropen¹; y otrosDr. Michael J. Lyerly¹; Virginia J. Howard, doctora⁴; Doctor en Medicina Russell P. Sawyer⁵; Doctor Ronald M. Lazar^{1,2}

JAMA Neurol. Publicado en línea el 10 de febrero de 2025.
doi:10.1001/jamaneurol.2024.5082

Puntos clave

Pregunta: Al controlar los factores vasculares y demográficos, ¿el ataque isquémico transitorio confiere un riesgo independiente de deterioro cognitivo?

Resultados En este estudio de cohorte longitudinal (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke [REGARDS]), se compararon las trayectorias cognitivas previas y posteriores al evento en 356 individuos con AIT, 965 individuos con ACV y 14 882 controles asintomáticos. Un único AIT adjudicado, negativo en la imagen ponderada por difusión, fue un factor de riesgo para el deterioro cognitivo, independientemente de los factores de riesgo vasculares y demográficos, con un deterioro anual estimado similar a un único ACV isquémico.

El significado de deterioro cognitivo asociado a un AIT sugiere la necesidad de reevaluar el manejo posterior al AIT y realizar pruebas periódicas para detectar cambios cognitivos.

Abstract

Importancia Investigaciones previas sugieren una reducción de la función cognitiva después de un accidente isquémico transitorio (AIT). No está claro si esto está directamente relacionado con el AIT, si es una función de factores de riesgo preexistentes o si se trata de un deterioro cognitivo previo.

Objetivo Estudiar si un único accidente isquémico transitorio adjudicado, con imagen ponderada por difusión negativa, se asocia con deterioros longitudinales de la cognición, independientemente de los factores de riesgo preexistentes.

Diseño, entorno y participantes Este fue un análisis de datos secundarios del estudio Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS),

una cohorte basada en la población que hizo un seguimiento de 30 239 participantes negros y blancos para detectar eventos cerebrovasculares incidentes. El entorno consistió en evaluaciones cognitivas telefónicas. Los participantes fueron individuos con un primer AIT, un primer accidente cerebrovascular y grupos de control comunitarios asintomáticos con neuroimagen utilizada para la adjudicación.

Exposiciones AIT y accidente cerebrovascular por primera vez.

Principales resultados y medidas Mediciones de fluidez verbal y memoria administradas bianualmente. El resultado primario fue una puntuación z estandarizada compuesta, con resultados secundarios desempeños de pruebas individuales. Modelos de regresión segmentada ajustados caracterizaron la cognición previa y posterior al evento y el cambio cognitivo anual.

Resultados Se incluyeron en el estudio 356 individuos con primer AIT (edad media [DE], 66,6 [8,7]; 188 mujeres [53%]) y 965 individuos con primer ACV (edad media [DE], 66,8 [8,2]; 494 hombres [51%]). Un total de 14 882 individuos (edad media [DE], 63,2 [8,6] años; 8439 mujeres [57%]) fueron incluidos en el grupo de control asintomático. El valor cognitivo general antes del evento índice fue menor en el grupo de accidente cerebrovascular (-0,25; IC del 95 %, -0,32 a -0,17) que en el de AIT (-0,05; IC del 95 %: -0,17 a 0,07; $P = 0,005$) y en el de asintomático (0; IC del 95 %, -0,03 a 0,03; $P < 0,001$). Después del evento índice, el compuesto cognitivo del grupo con accidente cerebrovascular disminuyó significativamente (-0,14; IC del 95 %, -0,21 a -0,07) en comparación con el del grupo con AIT (0,01; IC del 95 %, -0,10 a 0,12; $P = .02$) y los controles (-0,03; IC del 95 %, -0,05 a -0,01; $P = .003$). La disminución anual después del evento índice fue más rápida ($P = .001$) en el grupo con AIT (-0,05; IC del 95%, -0,06 a -0,03) que en los controles asintomáticos (-0,02; IC del 95%, -0,02 a -0,02) pero no fue diferente del grupo con accidente cerebrovascular (-0,04; IC del 95%, -0,05 a -0,03; $P = .43$).

Conclusiones y relevancia *Los resultados de este estudio de cohorte sugieren que, a pesar de la rápida resolución de los síntomas del ACV en los AIT, aparentemente hubo un impacto suficiente como para asociarlo con un deterioro cognitivo a largo plazo.* Aún queda por dilucidar si los mecanismos subyacentes son una lesión directa o secundaria y/o la interacción con factores neurodegenerativos concomitantes.

Introducción

El accidente isquémico transitorio (AIT) es un evento isquémico agudo en el cerebro que generalmente se resuelve en un plazo de 2 a 15 minutos, con imágenes ponderadas por difusión (DWI) negativas. El AIT generalmente se presenta en el extremo más leve del continuo cerebrovascular, lo que aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular futuro, discapacidad, morbilidad y mortalidad.¹ El accidente cerebrovascular aumenta el riesgo de deterioro

cognitivo y demencia ²⁻⁴; sin embargo, en comparación con el accidente cerebrovascular, la relación entre el AIT y el deterioro cognitivo vascular es menos conocida. ⁵

Los datos del Estudio Vascular de Oxford mostraron que el AIT aumenta el riesgo de demencia posterior al evento durante 5 años, pero aproximadamente el 5% tenía demencia antes del AIT. ³ Además, el riesgo cardiovascular a menudo está elevado en personas con AIT, ⁶ y estos factores de riesgo (es decir, diabetes, hipertensión, fibrilación auricular) se asocian con un mayor riesgo de demencia y deterioro cognitivo. ^{7,8} Se desconoce si el AIT está asociado con el deterioro cognitivo independientemente de los factores de riesgo.

Es razonable suponer que, si los AIT se asocian con cambios a largo plazo en la cognición, *debería haber una lesión persistente a pesar de la ausencia de evidencia radiológica de una lesión isquémica*. Descubrimos que la administración del agonista del ácido γ -aminobutírico (GABA)-A midazolam en pacientes después de un accidente cerebrovascular se asoció con la recidiva de los síntomas anteriores del accidente cerebrovascular. ^{9,10} De manera similar, demostramos que el midazolam administrado a pacientes neurológicamente normales de 24 a 72 horas después de un AIT negativo para DWI también experimentó la reaparición de sus déficits de AIT. ¹¹ Sin embargo, aún quedaban por demostrar los efectos clínicos persistentes de una posible lesión relacionada con un primer AIT.

Para abordar estas preguntas, investigamos el estudio Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS), que es una cohorte poblacional de participantes negros y blancos reclutados de los 48 estados contiguos de EE. UU. que son seguidos por eventos cerebrovasculares y se les administra periódicamente una batería de pruebas cognitivas por teléfono. ¹²⁻¹⁴ Una ventaja importante de estudiar esta cohorte es que pudimos identificar un subgrupo que no había sufrido accidente cerebrovascular ni AIT y que se había sometido a pruebas cognitivas, y luego determinar la trayectoria cognitiva a largo plazo después de un primer evento isquémico. Planteamos la hipótesis de que después de controlar los factores de riesgo de deterioro cognitivo, no se observaría ninguna diferencia inicial en los grupos con AIT o accidente cerebrovascular en comparación con un grupo de control comunitario asintomático. El evento índice se asociará entonces con el deterioro cognitivo a largo plazo en ambos grupos clínicos, y los que sufrieron un accidente cerebrovascular tendrán una tasa de deterioro más pronunciada en relación con los que sufrieron AIT, y el grupo con AIT mostrará un deterioro cognitivo más pronunciado que el grupo de control asintomático.

Métodos

Entre 2003 y 2007, el estudio REGARDS inscribió a 30.239 adultos de habla inglesa, blancos y negros no hispanos, residentes en comunidades de 45 años o más, que vivían en los EE. UU. El objetivo principal del estudio REGARDS es examinar las relaciones geográficas y raciales con los factores de riesgo y la

incidencia de accidentes cerebrovasculares, priorizando el sobremuestreo de personas que viven en el sureste de los EE. UU. y los participantes negros. ¹² El estudio REGARDS se limitó solo a participantes blancos y negros no hispanos para (1) brindar las estimaciones más precisas del riesgo en la población negra, (2) proporcionar un grupo de comparación más homogéneo de participantes blancos y (3) evitar la confusión de la raza y la etnicidad con la geografía para las poblaciones asiática, hispana e indígena, que se encontraban desproporcionadamente en un subconjunto relativamente pequeño de estados en el momento del diseño del estudio. Por lo tanto, este análisis de datos secundarios del estudio REGARDS solo incluye participantes blancos y negros no hispanos. Se utilizó una entrevista telefónica asistida por computadora (CATI) para recopilar datos demográficos y médicos de referencia y para administrar la batería de pruebas cognitivas. Un examen estandarizado en el hogar recopiló biomuestras (sangre, orina), electrocardiograma (ECG), presión arterial, altura, peso y medicamentos. CATI completa visitas de seguimiento de seis meses para la vigilancia de posibles eventos cerebrovasculares. Los registros médicos de todos los eventos sospechosos son adjudicados por un comité de expertos en accidentes cerebrovasculares. ¹³ El estudio REGARDS y este análisis secundario fueron aprobados por las juntas de revisión institucional de todas las instituciones participantes. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes. Este análisis secundario del estudio REGARDS siguió las pautas de informe de Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology ([STROBE](#)).

Evaluaciones cognitivas

En 2006 se administró por primera vez la batería cognitiva del estudio REGARDS. La batería incluye el aprendizaje de listas de palabras del Consorcio para establecer un registro de la enfermedad de Alzheimer (CERAD) ¹⁵ como medida del aprendizaje verbal y el recuerdo diferido de listas de palabras como índice de la memoria de recuerdo verbal. La velocidad de procesamiento y la función ejecutiva se evaluaron mediante la generación rápida de listas de palabras que comienzan con la letra *F* y para los nombres de animales. ¹⁶ La administración telefónica de estas pruebas auditivo-verbales es confiable y consistente con las evaluaciones tradicionales en persona. ¹⁷

Nuestro resultado primario fue una media estandarizada (puntuación *z*) de las 4 pruebas (resultado cognitivo compuesto). Los resultados secundarios fueron los desempeños de las pruebas individuales. Antes de 2008, las 4 pruebas cognitivas no se realizaban en el mismo contacto telefónico; sin embargo, posteriormente se evaluaron en el mismo contacto telefónico en un intervalo de 2 años. Debido a que la inscripción y la recopilación de datos se escalonaron, los tiempos para las evaluaciones cognitivas también se distribuyen serialmente a lo largo del tiempo. Debido a que nuestro resultado primario fue la media de las 4 medidas, solo utilizamos evaluaciones cognitivas a partir de 2008. En algunos casos, no se pudieron administrar las 4 pruebas y, cuando esto ocurrió, se utilizó la media de los instrumentos disponibles como resultado. Para el proceso de estandarización de cada prueba, se calculó la media y la DE para 40

estratos definidos por edad (estratos de edad de 10 años: 45-54, 55-64, 65-74, 75-84 y ≥ 85 años), educación (<secundaria, graduado de secundaria, algunos estudios universitarios y \geq graduado universitario) y raza (negra o blanca). El desempeño para cada prueba cognitiva se estandarizó restando la media de la prueba de la media del grupo de control comunitario asintomático y dividiéndola por la DE del grupo de control, lo que produjo una puntuación z . La puntuación z compuesta fue la media de las puntuaciones z de las 4 pruebas. La puntuación compuesta se reestandarizó para tener una media de 0 y una DE de 1 para permitir la interpretación de las diferencias de nivel medio del desempeño cognitivo y el cambio anual en términos de DE.

Participantes

Excluimos a cualquier participante con antecedentes conocidos o sospechados de accidente cerebrovascular o AIT al momento de la inscripción. Se realizó un seguimiento de los participantes para detectar eventos cerebrovasculares incidentes. Los eventos adjudicados definieron 3 subgrupos: (1) AIT incidente, (2) accidente cerebrovascular incidente y (3) aquellos sin un AIT/ACV adjudicado confirmado, denominado grupo *de control comunitario asintomático*. Para los grupos clínicos, restringimos aún más los casos de accidente cerebrovascular y AIT incidentes a aquellos con neuroimagen incluida como parte del proceso de adjudicación. Definimos AIT como un evento isquémico agudo que se resolvió en menos de 24 horas y fue negativo en DWI. El momento de un evento índice para los grupos con AIT y accidente cerebrovascular se definió por la fecha de su AIT o accidente cerebrovascular, y la evaluación cognitiva se realizó en su próxima visita de estudio programada, que ocurre en intervalos de 2 años, independientemente de si hubo un evento cerebrovascular. El evento índice para los participantes de control comunitario asintomáticos se definió como un punto de tiempo arbitrario durante el seguimiento, lo que permitió una comparación de las diferencias en el cambio cognitivo en el evento índice y los cambios en la trayectoria cognitiva asociada con un evento índice de ACV o AIT con la variación normal esperada en la población general. Para los grupos con ACV y AIT, si el participante tuvo un segundo evento cerebrovascular, se censuraron las evaluaciones cognitivas después del evento recurrente. Finalmente, excluimos a los participantes con covariables faltantes y aquellos con menos de 3 evaluaciones cognitivas.

Análisis estadístico

Los datos basales demográficos y clínicos se describieron como media (DE) o proporciones, según corresponda. Para los resultados cognitivos primarios y secundarios, utilizamos un modelo de regresión segmentada, un enfoque que estima la relación de regresión entre el rendimiento cognitivo y el tiempo por separado, antes y después del evento índice. Al establecer el término de intersección de ambas líneas de regresión en el momento del evento índice, el término de intersección de la regresión antes del evento índice proporciona una estimación del rendimiento cognitivo inmediatamente antes del evento y el término de intersección de la regresión inmediatamente después del evento índice. Este enfoque nos permite modelar (1) el nivel general y la tasa de cambio

temporal en el funcionamiento cognitivo tanto antes como después del evento índice, (2) la comparación del cambio en la tasa de declive temporal del rendimiento cognitivo antes y después del evento índice, y (3) la magnitud de cualquier cambio abrupto que ocurra en el momento del evento índice.

Las diferencias grupales en los niveles cognitivos medios o la tasa anual de cambio cognitivo se estimaron después del ajuste por sexo y los principales factores de riesgo cerebrovascular. No fueron necesarios ajustes adicionales por edad, raza y educación porque se tuvieron en cuenta en el proceso de estandarización de la puntuación *z* cognitiva. Se realizaron ajustes por posibles factores de confusión seleccionados por una asociación conocida tanto con la exposición (desarrollo de enfermedad cerebrovascular) como con el resultado (rendimiento cognitivo). Debido a que existe una creciente apreciación de que la enfermedad cerebrovascular y el deterioro cognitivo comparten muchos de los mismos factores de riesgo,^{8, 18-20} el análisis primario se ajustó por los factores de riesgo de accidente cerebrovascular de Framingham bien aceptados de hipertensión, diabetes, tabaquismo, fibrilación auricular, hipertrofia ventricular izquierda y enfermedad cardíaca.²¹ [Estos factores de riesgo](#) se definieron de la siguiente manera: (1) hipertensión, presión arterial sistólica de 140 mm Hg o mayor, presión arterial diastólica de 90 mm Hg o mayor, o uso autoinformado de medicamentos antihipertensivos; (2) diabetes, nivel de glucosa en ayunas de 126 mg/dl o mayor (para convertir a milimoles por litro, multiplicar por 0,0555), o nivel de glucosa sin ayunas de 200 mg/dl o mayor, o uso autoinformado de medicamentos para la diabetes; (3) fibrilación auricular, autoinformado de diagnóstico médico o evidencia de ECG, (4), hipertrofia ventricular izquierda, evidencia de ECG utilizando los criterios de Sokolow-Lyon²²; (5) tabaquismo, autoinformado; y (6) enfermedad cardíaca, infarto de miocardio autoinformado, evidencia de infarto de miocardio en el electrocardiograma o derivación de arteria coronaria, angioplastia o colocación de stent autoinformados. Para evaluar la posible confusión residual, el análisis secundario proporcionado en el material complementario se ajustó aún más para el colesterol de lipoproteína de baja densidad, la obesidad, los niveles bajos de ejercicio, el uso de estatinas, el uso de anticoagulantes y los síntomas depresivos. La definición y distribución de estos factores, junto con la evaluación de los patrones de deterioro cognitivo en los grupos de AIT, ACV y control asintomático, se proporcionan en el material complementario (eMethods y eTable en el [Suplemento 1](#)). Todos los valores de *P* fueron bilaterales y un valor de $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Los datos se analizaron utilizando el software SAS, versión 15.3 (SAS Institute).

Resultados

Como se ve en el diagrama CONSORT ([Figura 1](#)), de los 30 239 participantes de REGARDS, 56 (<1%) fueron eliminados debido a anomalías en los datos. De los 30 183 participantes restantes, el seguimiento estuvo disponible para 30 169 ($\geq 99\%$). De estos participantes, 3256 (11%) informaron por sí mismos un diagnóstico médico de accidente cerebrovascular o AIT al inicio, y faltaban 1 o más covariables para 1909 participantes (7%), cuyos datos se excluyeron del

análisis. De los 25 018 participantes restantes, hubo suficiente seguimiento para establecer la presencia o ausencia de un accidente cerebrovascular o AIT o para tener suficiente seguimiento para declarar a un participante libre de accidente cerebrovascular y AIT durante el seguimiento en 21 867 (87%) participantes. Se realizó un seguimiento de estos participantes durante una mediana (RIC) de 14,1 (9,3-16,9) años y, a partir de 2008, se disponía de 3 o más evaluaciones cognitivas para 16 203 participantes (75 %). Se realizaron 1678 evaluaciones en 356 participantes (edad media [DE], 66,6 [8,7]; 188 mujeres [53%]; 168 hombres [47%]; 104 raza negra [29%]; 252 raza blanca [71%]) con AIT incidente, 4223 evaluaciones en 965 participantes (edad media [DE], 66,8 [8,2]; 471 mujeres [49%]; 494 hombres [51%]; 354 raza negra [37%]; 611 raza blanca [63%]) con ACV incidente, y 71 089 evaluaciones en 14 882 participantes de control comunitario asintomáticos (edad media [DE], 63,2 [8,6] años; 8439 mujeres [57%]; 6443 hombres [43%]; 5415 raza negra [37%]; 6443 hombres [43%]) con ACV incidente. raza [36%]; 9467 raza blanca 64%), totalizando 76 990. De estos, las 4 pruebas cognitivas estaban disponibles en 46 615 participantes (61%), 3 disponibles en 7992 participantes (10%), 2 en 19 691 participantes (29%) y 1 en 2692 participantes (4%). Las variables demográficas y clínicas iniciales se describen en [la Tabla 1](#). Aquellos con accidente cerebrovascular y AIT eran mayores, más probablemente hombres y tenían una carga de factores de riesgo más pesada en comparación con los participantes de control comunitarios asintomáticos.

[La figura 2](#) muestra el desempeño cognitivo compuesto general medio al inicio y en el evento índice (es decir, la evaluación más cercana después del evento), la magnitud del cambio en el desempeño cognitivo medio vinculado al evento índice y el grado de cambio cognitivo anual antes y después del evento índice. [La tabla 2](#) proporciona las estimaciones numéricas de estos parámetros.

El nivel medio de función cognitiva antes del evento índice para el grupo con accidente cerebrovascular ($-0,25$; IC del 95 %, $-0,32$ a $-0,17$) reflejó un rendimiento cognitivo menor que el grupo con AIT ($-0,05$; IC del 95 %, $-0,02$ a $0,07$; $P = 0,005$) y los participantes de control comunitarios asintomáticos (0 ; IC del 95 %, $-0,03$ a $0,03$; $P < 0,001$). El nivel medio de función cognitiva antes del evento índice de los participantes de control comunitarios asintomáticos no difirió del del grupo con AIT.

Antes del evento índice, la tasa anual de deterioro cognitivo (es decir, pendiente) para el grupo con AIT ($-0,03$; IC del 95 %, $-0,05$ a $-0,01$) y los participantes de control comunitarios asintomáticos ($-0,02$; IC del 95 %, $-0,03$ a $-0,02$) no difirió. Por el contrario, la pendiente del deterioro cognitivo para el grupo con accidente cerebrovascular ($-0,04$; IC del 95 %, $-0,05$ a $-0,03$) fue más rápida en comparación con los participantes de control comunitarios asintomáticos ($P = .001$). No hubo diferencia en la tasa de deterioro cognitivo antes del evento índice entre los grupos con AIT y accidente cerebrovascular.

En el evento índice, el grupo con accidente cerebrovascular mostró la mayor disminución en la cognición ($-0,14$; IC del 95 %, $-0,21$ a $-0,07$) en comparación

con el grupo con AIT (0,01; IC del 95 %, -0,10 a 0,12; $P = 0,02$) y el grupo de control comunitario asintomático (-0,03; IC del 95 %, -0,05 a -0,01; $P = 0,003$). El grupo de control comunitario asintomático no difirió del grupo con AIT.

La tasa anual de deterioro cognitivo posterior al evento índice (es decir, pendiente) fue más pronunciada para el grupo con AIT (-0,05; IC del 95 %, -0,06 a -0,03; $P = 0,001$) que para el grupo de control comunitario asintomático (-0,02; IC del 95 %, = -0,02 a -0,02), pero la pendiente de deterioro cognitivo no difirió del grupo con accidente cerebrovascular (-0,04; IC del 95 %, = -0,05 a -0,03; $P = 0,43$). La tasa de deterioro cognitivo después del evento índice fue más rápida para los participantes con accidente cerebrovascular en comparación con la de los participantes de control comunitario asintomáticos.

El análisis secundario mostró que un ajuste adicional de covariables para el colesterol de lipoproteína de baja densidad, la obesidad, el poco ejercicio, el uso de estatinas o anticoagulantes y la depresión tuvo poco impacto en el patrón de cambio cognitivo para cualquiera de los tres grupos de participantes (eResults y eFigures 1 y 2 en el [Suplemento 1](#)).

Análisis cognitivos secundarios

Las trayectorias cognitivas para el aprendizaje de listas de palabras CERAD, el recuerdo diferido de listas de palabras y la fluidez con la letra *F* y la fluidez animal se presentan en [la Tabla 2](#) y [la Figura 3](#). La tasa anual de deterioro cognitivo posterior al evento índice para el grupo con AIT fue impulsada en gran medida por disminuciones en el recuerdo auditivo-verbal inmediato y diferido en lugar de la fluidez verbal.

Discusión

Nuestros datos mostraron que un accidente cerebrovascular incidental se asoció con una gran disminución del rendimiento cognitivo a lo largo del tiempo, lo que replicó hallazgos anteriores,² pero no un aumento en la tasa anual de deterioro cognitivo. Los casos de AIT que fueron evaluados por un neurólogo vascular no se asociaron con un cambio inmediato en el rendimiento cognitivo después del evento índice, pero sí con un aumento en la tasa anual de deterioro, comparable con la que se produce después de un accidente cerebrovascular. Estos hallazgos sugieren que, a pesar de la rápida resolución de los síntomas y la ausencia de evidencia radiológica de lesión, el AIT parece ser suficiente, ya sea directa o indirectamente, para iniciar un proceso patológico que conduce a cambios a largo plazo en la cognición.

También encontramos tasas más rápidas de deterioro cognitivo general en personas previamente libres de deterioro cognitivo que experimentan un primer AIT, en comparación con los controles comunitarios asintomáticos. Estos hallazgos parecieron estar impulsados en gran medida por disminuciones de la memoria inmediata y tardía en lugar de disminuciones de la fluidez verbal. Nuestros hallazgos son consistentes con una revisión sistemática²³ que muestra

tasas elevadas de deterioro cognitivo leve definido clínicamente (29% a 68%) y demencia (8% a 22%) después del AIT, aunque se reconoció que ninguno de los estudios incluyó imágenes DWI o funcionamiento cognitivo basal previo al evento cerebrovascular. La alta variabilidad en las estimaciones diagnósticas puede deberse a varios factores, incluidos los siguientes: medición de la cognición (evaluación neuropsicológica frente a detección cognitiva), duración del tiempo entre el AIT y la evaluación cognitiva (días a años) y si se excluyó a las personas con deterioro cognitivo al inicio. En el transcurso de 5 años después del AIT, existe evidencia epidemiológica de un mayor riesgo de desarrollar demencia.³ Después de un AIT, hay una reducción de la integridad de la sustancia blanca²⁴ y una pérdida de volumen de la sustancia gris subcortical,²⁵ pero sin exploraciones previas al AIT, es difícil determinar si la enfermedad cerebrovascular observada en las imágenes es anterior al evento.

El nivel basal más bajo y la disminución más rápida del rendimiento cognitivo en el grupo con accidente cerebrovascular podrían estar relacionados con una mayor carga de enfermedad cerebrovascular previa al accidente cerebrovascular (es decir, leucoaraiosis, lesiones isquémicas subclínicas crónicas o atrofia cortical y subcortical).²⁶ El hecho de que los participantes que experimentaron un AIT fueran similares a la población asintomática antes del evento índice sugiere una carga cerebrovascular menor. Lamentablemente, no contamos con imágenes neurológicas previas al evento para confirmar esta afirmación.

Como se esperaba, el grupo con ACV tuvo el mayor deterioro cognitivo inmediatamente después de su evento índice, mientras que no hubo ningún cambio cognitivo agudo posterior al AIT. A diferencia de los grupos con AIT y ACV, los participantes en el grupo de control comunitario asintomático no estaban vinculados a un evento clínico específico. Observamos que el cambio abrupto estimado en el grupo de control asintomático en el momento seleccionado aleatoriamente resultó ser estadísticamente significativo. Como no hay razón para una diferencia en este punto en el grupo asintomático, y el cambio es bastante pequeño (-0,03), creemos que este salto es probablemente un hallazgo espurio que surge entre la gran cantidad de estimaciones en nuestro modelo. Las pendientes del evento preíndice y postíndice para el grupo de control comunitario asintomático no difirieron, lo que refleja una tasa similar de cambio anual.

Dado que el AIT es un evento isquémico, un posible mecanismo de deterioro cognitivo relacionado con el AIT es la relación con los factores de riesgo vascular. En nuestro estudio, controlamos los factores de riesgo vascular, lo que indica que los efectos cognitivos observados estaban relacionados de forma independiente con el AIT. Sin embargo, reconocemos que puede haber habido una patología subyacente concurrente, como la angiopatía amiloide cerebral o marcadores de neurodegeneración. El hecho de que todos los participantes tuvieran trayectorias comparables al menos 5 años antes de la ocurrencia de su evento índice sugiere que en los casos de enfermedad concurrente pero asintomática, un AIT fue suficiente para iniciar la cascada de deterioro.

Investigaciones anteriores han demostrado que la enfermedad grave de los vasos pequeños (>3 infartos lacunares y cambios confluentes en la sustancia blanca) contribuye a un inicio tardío de la demencia después del AIT. ²⁷ Además, la positividad del genotipo homocigótico de la apolipoproteína E ϵ 4 se ha asociado con un mayor riesgo de demencia después del AIT. ⁴ El riesgo cardiovascular elevado se asocia con la patología de tau hiperfosforilada y β -amiloide. ²⁸ En personas con niveles elevados de β amiloide que tienen un AIT o un accidente cerebrovascular, se observa una tasa de disminución más rápida en comparación con los participantes que son negativos para β amiloide. ²⁹ Es posible que el AIT sea un modelo útil para estudiar las contribuciones vasculares a la enfermedad de Alzheimer.

La alteración GABAérgica después de un AIT es otro mecanismo posible. La administración de midazolam ha provocado la recidiva de los síntomas de accidente cerebrovascular y AIT, ^{10, 11} con este efecto específico de las propiedades GABAérgicas y no de la sedación. ⁹ En pacientes con AIT, hay evidencia preliminar de espectroscopia de resonancia magnética de niveles más bajos de GABA en el hemisferio sintomático. ³⁰ Usando estimulación magnética transcraneal de pulso único y pareado y potenciales evocados motores en individuos con AIT, hay una inhibición intracortical reducida en el hemisferio afectado, ³¹ con este marcador electrofisiológico que refleja procesos GABAérgicos.

La alteración de la barrera hematoencefálica (BHE) se produce después de un evento isquémico, ³² y la neuroinflamación ocurre dentro del contexto de la reparación biológica. ³³ La disfunción de la BHE afecta el transporte de citocinas y células inmunes, lo que resulta en deterioro cognitivo. En un modelo de rata diabética, la alteración de la BHE está relacionada al menos en parte con el aumento de las citocinas inflamatorias (expresión del factor de necrosis tumoral α y del ARN mensajero de la interleucina-6). ³⁴ El accidente cerebrovascular daña las células endoteliales, lo que aumenta la proliferación de radicales libres y citocinas, y la microglía se activa en la etapa aguda de la recuperación. ³² De manera similar, existe evidencia de una degradación de la BHE en humanos después de un AIT y un accidente cerebrovascular isquémico agudo menor ³⁵ pero debido a que estos 2 grupos se agruparon, sigue sin saberse si un AIT, per se, es capaz de producir tal respuesta inflamatoria.

Tradicionalmente se ha creído que la enfermedad cerebrovascular afecta en gran medida a la función ejecutiva frontal, lo que ha dado lugar a definiciones de deterioro cognitivo vascular que minimizan el impacto en la memoria. ³⁶ Sin embargo, estudios más recientes sugieren que la memoria episódica se ve afectada con mayor frecuencia de lo que se creía anteriormente, en parte debido a evaluaciones cognitivas más profundas y hallazgos correlativos en imágenes que han sido posibles gracias a los avances en el mapeo de redes ³⁷ y la tomografía por emisión de positrones con ligandos sensibles a la activación microglial como marcador de neuroinflamación. También hay una nueva apreciación de cómo los factores de riesgo vascular aumentan la vulnerabilidad del cerebro a los efectos nocivos del β amiloide. ³⁸

Fortalezas y limitaciones

Un punto fuerte de nuestro análisis es la presencia de datos cognitivos basales previos al evento, que no se encuentran en la mayoría de los demás estudios sobre AIT. De manera similar, los participantes están bien caracterizados al inicio y con más de 15 años de datos longitudinales. Por último, todos los casos de AIT fueron negativos a la DWI y todos los casos de AIT y ACV fueron evaluados por neurólogos vasculares.

Este estudio también tiene algunas limitaciones, entre ellas, una batería de pruebas cognitivas telefónicas de alcance algo limitado. Aunque se ha demostrado que el enfoque utilizado en el estudio REGARDS es sensible y tiene validez predictiva,¹⁴ El enfoque impide la administración de pruebas cognitivas con un componente visual-espacial o motor. Por lo tanto, es posible que los dominios cognitivos no medidos también puedan verse afectados o permanecer inafectados por un AIT. Sin embargo, nuestro enfoque fue lo suficientemente sensible para detectar el deterioro cognitivo después de un AIT. Otra limitación del conjunto de datos REGARDS es la ausencia de puntuaciones de la Escala de Accidentes Cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de Salud, lo que impide la medición de la gravedad del accidente cerebrovascular, aunque estos casos de accidente cerebrovascular probablemente fueron leves porque los participantes son personas que viven en la comunidad que pudieron completar las pruebas cognitivas de forma remota y continuaron en seguimiento después del evento de accidente cerebrovascular. Sin embargo, esta limitación no se aplica a los eventos de AIT. Un patrón diferencial de cambios temporales en la cognición entre los participantes con AIT y accidente cerebrovascular y los participantes asintomáticos podría atribuirse a posibles factores de confusión. Intentamos mitigar esta posibilidad ajustando los factores de riesgo de accidente cerebrovascular de Framingham que se sabe que están relacionados tanto con el desarrollo de la enfermedad cerebrovascular como con el deterioro cognitivo e intentamos abordar el potencial de confusión residual ajustando 6 factores adicionales en el análisis complementario. Aunque siempre existe la posibilidad de que exista una confusión residual adicional debido a otros factores o a nuestro enfoque para cuantificar los factores que consideramos, creemos que la magnitud de esta confusión adicional es probablemente pequeña. Debido a que los exámenes del estudio REGARDS se realizan en el hogar de los participantes, no hubo oportunidad de evaluar la estenosis carotídea mediante ecografía u otros métodos. El estudio REGARDS tiene una medida de la insuficiencia cardíaca prevalente; sin embargo, la insuficiencia cardíaca generalmente no se presenta con un evento agudo para definir una afección prevalente y la insuficiencia cardíaca puede tener un período de latencia prolongado, lo que limita nuestra confianza en la medida de la insuficiencia cardíaca prevalente. Por lo tanto, esta variable no se incluyó en los modelos estadísticos. En este punto, no podemos determinar si la asociación con la memoria, que no se observó en la fluidez verbal, fue el resultado de una interacción con factores neurodegenerativos o si el impacto patológico de un AIT no es suficiente para afectar la fluidez verbal. No presentamos diferencias de sexo aquí porque la pérdida de potencia en el grupo de AIT impidió una comparación significativa.

Además, no realizamos ajustes por sexo durante la estandarización de las puntuaciones neuropsicológicas, sino que lo controlamos como covariable. No obstante, coincidimos en la importancia de las diferencias por sexo y reconocemos esta debilidad en nuestro estudio. Por último, siempre existe la posibilidad de que algunos participantes asintomáticos del grupo de control de la comunidad hayan tenido un AIT o un ictus isquémico leve pero nunca hayan buscado atención médica. Sin embargo, si esto ocurriera, Es probable que se tratara de un evento raro que no ejerció un sesgo en el desempeño cognitivo a nivel de grupo del grupo de control comunitario asintomático porque las pendientes del evento preíndice y postíndice no fueron estadísticamente diferentes.

Conclusiones

En este estudio de cohorte, los resultados sugieren que la tasa de deterioro cognitivo después de un primer AIT negativo a DWI fue similar a la tasa de deterioro observada en individuos después de un primer accidente cerebrovascular isquémico. Este patrón de deterioro cognitivo general se debió principalmente a deterioros de memoria inmediatos y retardados. Nuestros hallazgos sugieren que el AIT fue un factor de riesgo independiente para el deterioro cognitivo, lo que sugiere un tratamiento más agresivo para minimizar el riesgo cognitivo. El deterioro cognitivo después de un AIT es probablemente de origen multifactorial y puede involucrar la interacción con factores de riesgo vascular, la presencia de un depósito preexistente de β amiloide y tau hiperfosforilada, la alteración del sistema GABAérgico posterior al AIT, la permeabilidad de la BHE y el aumento de la neuroinflamación, entre otros procesos fisiopatológicos.

[Volver al inicio](#)

Información del artículo

Aceptado para publicación: 5 de diciembre de 2024.