



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Tesis doctoral

**DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA CARDIACA**

**Programa de doctorado en Medicina
Departamento de Medicina
Universidad Autónoma de Barcelona**

Autor: María Jesús González Moneo

Co- directores: Verdú-Rotellar, JM, Comín-Colet, J

Tutor: Cladellas Capdevila, M.

Febrero de 2017

Contenido

AGRADECIMIENTOS.....	5
ABREVIATURAS	7
RESUMEN.....	9
INTRODUCCIÓN.....	13
La insuficiencia cardiaca crónica, impacto clínico y social	13
Función cognitiva en el contexto de Insuficiencia Cardiaca	15
Principales estudios de prevalencia de deterioro cognitivo en insuficiencia cardiaca....	15
Test de cribado de deterioro cognitivo en pacientes con Insuficiencia Cardiaca	16
Factores relacionados con el deterioro cognitivo en insuficiencia cardiaca.....	19
Fibrilación auricular permanente en pacientes con insuficiencia cardiaca y su relación con el deterioro cognitivo.....	21
Hipótesis fisiopatológicas sobre deterioro cognitivo en insuficiencia cardiaca.....	22
JUSTIFICACIÓN.....	25
HIPOTESIS	27
Hipótesis 1.....	27
Hipótesis 2.....	27
OBJETIVOS	27
Subobjetivo 1.....	27
Subobjetivo 2.....	27
MÉTODOS Y RESULTADOS	28
Primer artículo:	29
Resumen del primer artículo.....	30
Segundo artículo	41
Resumen del segundo artículo	42

DISCUSIÓN	43
Discusión del primer estudio	47
Discusión del segundo estudio.....	49
LIMITACIONES.....	50
LINEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.....	51
IMPORTANCIA Y APLICABILIDAD CLÍNICA DE LOS RESULTADOS	53
CONCLUSIONES.....	55
BIBLIOGRAFÍA	57
ANEXOS	65
o Principales estudios de prevalencia con baterías neuropsicológicas.....	66
o Test cognitivos	68
a Short Portable Mental State Questionnaire (SPMSQ) de Pfeiffer	68
b Mini Mental State Examination.....	69
c. Montreal Cognitive Assessment.....	70
d. Índice de Barthel de actividades de la vida diaria.....	71
e. Test de riesgo de fragilidad de Barber.....	72
f. Escala abreviada de depresión geriátrica de Yesavage	73
g. DUKE-UNC cuestionario de red social.....	74
h. Cuestionario APGAR de función familiar	75

AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer primeramente a las personas que me han acompañado estos años en el proyecto de investigación de la tesis doctoral, en especial a mis directores de tesis y tutora por su accesibilidad y capacidad de trabajo. Al Dr. Comín, por facilitar enormemente la orientación del proyecto, ayudar con mi formación en investigación, aclarar dudas, resolver disyuntivas y hacerme sentir parte del equipo. A la Dra Cladellas por su accesibilidad y su ayuda. Al Dr. Verdú por su esfuerzo y su dedicación, sus conocimientos, su paciencia, su persistencia y su motivación, que han sido imprescindibles para llevar a buen puerto este proyecto. Agradecer la ayuda de la Unitat de Recerca de Barcelona, cuyo apoyo ha facilitado compatibilizar el proyecto con mi trabajo como médico clínico, y en especial a Miguel Ángel Muñoz, por su apoyo durante todo el proceso. También me gustaría destacar la suerte que ha supuesto para mi poder imbuirme en el Grupo de Recerca biomédica en Malalties del Cor del IMIM, deseo agradecer sinceramente el compañerismo, el buen ambiente y la ayuda de todas, no puedo por menos que mencionar en especial por su ayuda decisiva a la Dra. Benito, y a todos los componentes del equipo, excelentes investigadores y grandes personas, con quienes he tenido la suerte de convivir estos años. Por supuesto a mis compañeros de trabajo del Centro de Salud, por su disponibilidad en todo momento y por su apoyo en el día a día de la profesión médica.

Por último agradecer a mis amigos por darme ánimos y aliento en los días de trabajo intenso, y también a mi familia, fuente de apoyo constante e incondicional. En especial y no solo por su influencia en mi vida profesional, debo agradecer a mi abuelo, don Luis Moneo, médico de pueblo; cuyo amor a la profesión, responsabilidad y entrega a los pacientes me pareció siempre la natural manera de ejercer la medicina. A mis hermanos, cuya visión del mundo siempre me ha aliviado las cargas y sostenido en las dificultades, y especialmente a mis padres, impulso constante, ejemplo de valores, y ayuda permanente en mi carrera profesional y en la vida. Por último, y como en los artículos, como autor de mayor prestigio, doy gracias a Dios, por su ayuda y su presencia providente en mi vida y en la de todos nosotros.

ABREVIATURAS

AMT	Hodkinson Abbreviated Mental Test
BNP	Péptidonatriurético
CDT	The Clock Drawing Test
CRP	Proteína C reactiva
FA	Fibrilación auricular permanente
IC	Insuficiencia cardíaca crónica
IL-6	Interleukina 6
MIS	Memory Impairment Screen
MMSE	Mini Mental State Examination
MOCA	Montreal Cognitive Assessment
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds ratio
S/E	Sensibilidad / especificidad
SIS	Blessed test on concentration, memory and orientation o Six Item Screener
SPMQ	Short Potable Status Mental Questionnaire

RESUMEN

Resum

La insuficiència cardíaca crònica (IC) és un greu problema de salut que afecta l'1% -2% de la població adulta i del 8 al 10% dels pacients majors de 75 anys. El deteriorament cognitiu és un factor que empitjora el pronòstic, augmenta la mortalitat i es tradueix en majors taxes d'hospitalització. La prevalença de deteriorament cognitiu en pacients amb IC varia en funció de les sèries i l'instrument d'avaluació, entre el 30% i el 80%, és per això que s'ha suggerit el cribatge generalitzat en IC. No obstant això, la majoria d'estudis no utilitzen tests corregits per edat i escolaritat, o bé fan servir extenses bateries neuropsicològiques no aplicables en la pràctica clínica diària.

Determinar la prevalença real en la nostra població mitjançant test adaptats i validats resulta prioritari per valorar la necessitat de cribatge.

La pèrdua de rendiment cognitiu interfereix amb l'autocura i l'adherència al tractament del pacient, que reverteix en pitjors resultats en salut. El pes de les variables psicosocials com la xarxa social, el suport familiar, o la fragilitat en el deteriorament cognitiu no està estudiat.

Manca establir el paper de les variables clíniques per facilitar la selecció dels pacients a prioritzar en el cribatge. Entre les morbiditats associades amb IC, la fibril·lació auricular permanent (FA) és particularment freqüent, present entre el 25% i 40% dels pacients, i empitjora el pronòstic global a llarg termini, particularment en pacients amb baixa fracció d'ejecció. Tot i això, encara no s'ha establert si la FA empitjora el rendiment cognitiu en condicions clíniques habituals i quin paper hi juga la fracció d'ejecció.

En el primer estudi, es va determinar la prevalença de deteriorament cognitiu mitjançant Mini-Mental State Examination de Folstein (MMSE) corregit per edat i escolaritat. Els pacients il·letrats van ser exclosos de l'anàlisi final. Vàrem incloure variables clíniques i paràmetres de suport social i familiar, fragilitat, dependència, símptomes depressius i comorbiditat. Com a resultats, vam trobar que el deteriorament cognitiu en els pacients amb IC es relaciona amb l'etiologia isquèmica, la fragilitat i el gènere; indicant que el cribatge podria ser especialment apropiat en aquests pacients.

En el segon estudi es va avaluar el paper de la FA en el deteriorament cognitiu en pacients amb IC mitjançant el MMSE i a més el Qüestionari de Pfeiffer (Short Portable Mental State Questionnaire), ja que està menys afectat per l'educació, i per tant vam poder incloure pacients il·letrats. Es va considerar deteriorament

cognitiu l'afectació en qualsevol dels tests. Es va trobar un augment de risc de deteriorament cognitiu en pacients amb FA i IC, tant en els de fracció d'ejecció deprimida com preservada després d'ajustar per múltiples factors clínics.

Fortaleses i limitacions

La tesi es basa en una àmplia mostra recollida en la pràctica clínica habitual, utilitzant tests validats en el nostre mitjà i corregits per edat i escolaritat, augmentant l'aplicabilitat a la pràctica clínica dels resultats obtinguts.

La principal limitació de l'estudi és el disseny descriptiu transversal, que només permet fer inferències d'associació, no causals. D'altra banda, no hem aplicat bateries neuropsicològiques complexes, donant prioritat a l'aplicabilitat dels resultats en la pràctica clínica.

Paraules clau: deterioració cognitiva, fragilitat, gènere, insuficiència cardíaca isquèmica, fibril·lació auricular permanent

Abstract

Chronic Heart Failure (HF) is a serious health problem that affects 1% -2% of the adult population and 8 to 10% of patients over 75 years. One factor that worsens the prognosis, increases mortality and translates into higher hospital admission rates in these patients is cognitive impairment. The prevalence of cognitive impairment in patients with HF varies depending on the series and screening test used, between 30% and 80%, which has led to postulate the need for screening in all patients with HF. However, most studies use screening test influenced for age and education, or apply extensive neuropsychological batteries not applicable in everyday clinical practice.

Determine the actual prevalence in our population using test adapted and validated in our population is a priority to determine whether the need for screening is justified. Moreover, loss of cognitive performance interferes with patient self-care and adherence to treatment, which ultimately translates into worse outcomes. However the weight of psychosocial variables such as social network, family support, or fragility is not well established.

On the other hand, the influence of clinical variables on cognitive impairment remains controversial. Elucidating the clinical variables involved would indicate in which patients with HF screening would be a priority. Among the morbidities associated with HF, permanent atrial fibrillation (AF) is particularly prevalent, present from 25% to 40% of patients. The development of AF in a patient with HF worsens the overall long-term prognosis; its influence becomes more important in patients with depressed ejection fraction. However, if AF worsens overall cognitive performance in usual clinical conditions and the influence of depressed ejection fraction in cognitive impairment has not been established.

In the first study, we determined the prevalence of cognitive impairment in our

settings using the Mini-Mental Folstein State Examination (MMSE) age and education corrected scores. Illiterate patients were excluded from the final analysis. Not only clinical but also psychosocial variables were included, as social and family support parameters, symptoms of depression, the coexistence of prevalent diseases, frailty and dependence. We found cognitive impairment quite prevalent in HF patients and related with ischemic etiology, frailty, and gender. Screening would be especially suitable on those patients.

In the second study we evaluated the role of FA in cognitive impairment in HF patients using the Short portable Mental State Questionnaire Pfeiffer (SPMSQ), added to MMSE, since the former is less affected by schooling, and we therefore included illiterate patients. We considered cognitive impairment if any of them was affected. The relationship between AF and cognitive impairment was demonstrated in both preserved and depressed ejection fraction patients after adjusting for clinical factors, and coincided with the previous figure found in the general population risk.

Strengths and limitations

The thesis is based on a large sample collected in routine clinical practice, using validated and corrected cognitive, psychosocial and frailty tests, increasing the applicability to clinical practice of the results obtained.

The main limitation of the study is the cross descriptive design, which allows only make inferences of association, not causation. On the other hand, no complex neuropsychological batteries were administered, giving priority to the applicability of the results in clinical practice.

Keywords: cognitive impairment, frailty, gender, ischemic heart failure, permanent atrial fibrillation

Resumen

La insuficiencia cardíaca crónica (IC) es un grave problema de salud que afecta al 1% -2% de la población adulta y de 8 a 10% de los pacientes mayores de 75 años. El deterioro cognitivo es un factor que empeora el pronóstico, aumenta la mortalidad y se traduce en mayores tasas de hospitalización. La prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con IC varía en función de las series y el instrumento de evaluación, entre el 30% y el 80%, lo que ha llevado a postular el cribado generalizado en IC. Sin embargo, la mayoría de estudios no usan test corregidos por edad y escolaridad, o utilizan extensas baterías neuropsicológicas no aplicables en la práctica clínica diaria. Determinar la prevalencia real en nuestra población mediante test adaptados y validados resulta prioritario para valorar la necesidad de cribado. La pérdida de rendimiento cognitivo interfiere con el auto-cuidado del paciente y la adherencia al tratamiento, lo que finalmente se traduce en peores resultados en salud. Sin embargo, el peso de las variables psicosociales como la red social, el apoyo familiar, o la fragilidad en el deterioro cognitivo no está estudiado.

Valorar el papel de las variables clínicas implicadas ayudaría a seleccionar pacientes tributarios de una actuación más extensa. Entre las morbilidades asociadas con IC, la fibrilación auricular permanente (FA) es particularmente frecuente, presente desde 25% a 40% de los pacientes. El desarrollo de la FA en un paciente con insuficiencia cardíaca empeora el pronóstico global a largo plazo; particularmente en pacientes con baja fracción de eyección. Sin embargo, aún no se ha establecido si la FA empeora el rendimiento cognitivo en condiciones clínicas habituales y si la fracción de eyección juega en ello algún papel.

En el primer artículo, se determinó la prevalencia de deterioro cognitivo mediante Mini-Mental State Examination de Folstein (MMSE) corregido por edad y escolaridad. Los pacientes iletrados fueron excluidos del análisis final. Incluimos variables clínicas y parámetros de apoyo social y familiar, fragilidad y la dependencia, síntomas depresivos y comorbilidad. Encontramos el deterioro cognitivo particularmente frecuente en los pacientes con IC y relacionado con la etiología isquémica, la fragilidad y el género femenino, indicando que el cribado podría ser especialmente apropiado en esos pacientes.

En el segundo artículo se evaluó el papel de la FA en el deterioro cognitivo en pacientes con IC mediante el Cuestionario de Pfeiffer (Short Portable Mental State Questionnaire), añadido al MMSE, ya que el primero está menos afectado por la educación, y por lo tanto pudimos incluir pacientes analfabetos. Se consideró deterioro cognitivo la afectación en cualquiera de los test. Se encontró un aumento de riesgo de deterioro cognitivo en pacientes con FA y IC, tanto en los de fracción de eyección deprimida como preservada después de ajustar por factores clínicos.

Fortalezas y limitaciones

La tesis se basa en una amplia muestra recogida en la práctica clínica habitual, utilizando test validados en nuestro medio corregidos por edad y escolaridad, lo que aumenta la aplicabilidad a la práctica clínica de los resultados obtenidos. La principal limitación del estudio es el diseño descriptivo transversal, que sólo permite hacer inferencias de asociación, no causales. Por otro lado, no se aplicaron baterías neuropsicológicas complejas, dando prioridad a la aplicabilidad de los resultados en la práctica clínica.

Palabras clave: deterioro cognitivo, fragilidad, género, insuficiencia cardíaca isquémica, fibrilación auricular permanente

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca crónica, impacto clínico y social

La insuficiencia cardíaca crónica (IC) es un grave problema de salud a nivel mundial que afecta al 1%-2% de la población adulta y al 8 - 10% de los pacientes mayores de 75 años(1). El progresivo envejecimiento de la población española con el consecutivo aumento de la esperanza de vida y los avances en el tratamiento y manejo de la enfermedad cardiovascular han condicionado un aumento de la prevalencia notable en los últimos años.

En nuestro medio las cifras de prevalencia rondan el 5%, con diferencias entre los diversos estudios. Así, en el estudio EPISERVE(2) (Insuficiencia cardiaca en consultas ambulatorias: comorbilidades y actuaciones diagnóstico-terapéuticas por diferentes especialistas), la prevalencia encontrada fue del 4,7%. En el estudio PRICE (Prevalencia de Insuficiencia Cardiaca en España) (3) se describe una prevalencia de IC del 6,8%, similar en varones y en mujeres. Por edades, la prevalencia aumenta progresivamente siendo del 1,3% entre los 45 y los 54 años, del 5,5% entre los 55 y los 64, del 8% entre los 65 y los 75, y del 16,1% entre los mayores de 75 años.

La incidencia así mismo aumenta con la edad. Prácticamente se dobla con cada década desde el 1,4 (cada 1.000 personas-año) a los 50-59 años, ascendiendo a 3,1 a los 60-64 años, el 5,4 a los 65-69 años, el 11,7 a los 70-74 años hasta situarse sobre el 17,0 en mayores de 75 años, como documentaron los estudios Rotterdam(4) y Hillingdom(5).

Además de ser altamente prevalente, la IC es un problema sanitario de primera magnitud, responsable de entre el 3% y el 10% de mortalidad. En los últimos diez años, la tasa bruta de mortalidad por IC en España ha disminuido: pasó de 46 casos/100.000 habitantes en el año 2000 a 35 casos/100.000 en el 2010(6), lo que podría estar ligado a la mejora en el manejo y tratamiento de la IC en las últimas décadas (Fig.1).

Sin embargo, pese a las mejoras en el manejo de la enfermedad, la mortalidad por IC continúa siendo elevada(7), y en los últimos años la línea se mantiene estable, se piensa que debido a una mejora del tratamiento de pacientes con episodios isquémicos agudos(6).

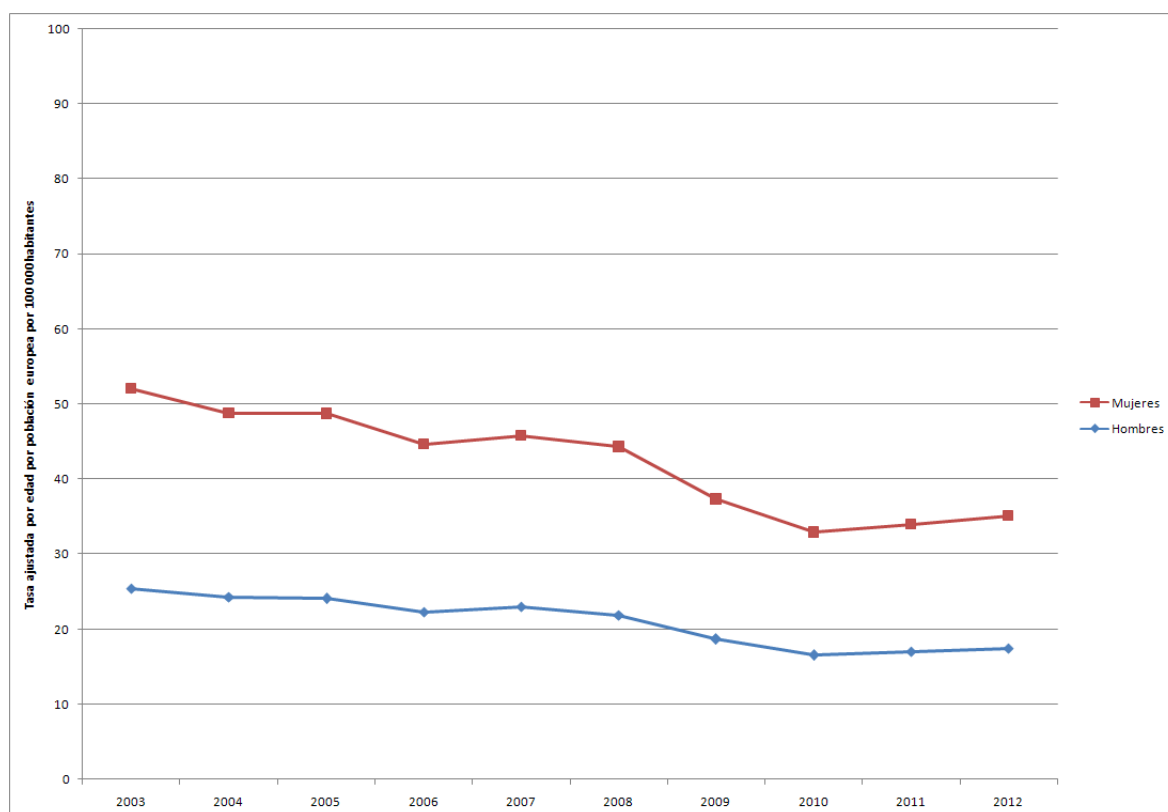


Fig. 1. Mortalidad por Insuficiencia cardiaca en España 2003 - 2012. Tasa ajustada por edad y por población europea por 100 000 habitantes.

Por otra parte la IC provoca del 3 al 5% de los ingresos hospitalarios en nuestro medio, y es la primera causa de hospitalización de mayores de 65 años(8;9).

Se estima que un 2% del gasto sanitario en países desarrollados se destina a la IC(10), que supone un 2,5% del coste de la asistencia sanitaria en España. No parece que haya tendencia a la reducción de ingresos hospitalarios por IC en la última década(6).

Función cognitiva en el contexto de Insuficiencia Cardíaca

En los últimos años, uno de los aspectos relacionados con la IC que ha cobrado especial importancia, por su incidencia en la mortalidad y en los resultados en salud, es el deterioro cognitivo (11-14). El funcionamiento cognitivo implica múltiples procesos cerebrales que permiten a un individuo percibir la información, aprender y recordar los conocimientos específicos y utilizarlos para la resolución de problemas y la planificación de acciones que conlleva el desafío de la vida diaria. Cubre diferentes aspectos específicos conocidos como dominios cognitivos que incluyen memoria, atención, función ejecutiva, velocidad psicomotora, lenguaje y capacidad visuoespacial.

El deterioro cognitivo en la IC ha sido documentado mediante test de cribado y mediante baterías neuropsicológicas extensas (15). El Deterioro cognitivo ha sido descrito en pacientes con fracción de eyección deprimida pero también en pacientes con fracción de eyección preservada en clase funcional leve (16) de la New York Heart Association (NYHA).

En la IC, los dominios afectados principalmente descritos son el déficit en atención, funciones ejecutivas, velocidad psicomotora y procesamiento de la información, con relativa preservación de la memoria(17-21). Así pues, supone una afectación de varias áreas cognitivas y un patrón de alteración cognitiva diferente del que encontramos en la enfermedad de Alzheimer.

Principales estudios de prevalencia de deterioro cognitivo en insuficiencia cardíaca

El Deterioro cognitivo en IC ha sido medido mediante pruebas psicométricas complejas conformando baterías neuropsicológicas extensas, y también mediante test de cribado de ágil manejo, más útiles en la práctica clínica habitual.

La prevalencia descrita de Deterioro cognitivo en pacientes con IC varía según las series entre el 24% y el 80%(22-25) Esta variabilidad puede explicarse en base a la diversidad de las características clínicas de los pacientes con IC de los diferentes estudios y a la variabilidad de test psicométricos utilizados(26). Son cifras en cualquier caso superiores al 17% descrito en población general(27), y al 19% descrito en una población española tras ajustar por edad y escolaridad aplicando una batería neuropsicológica(28).

En un meta-análisis reciente de Cameron(15), que incluyó 8 publicaciones en los que se contrastan herramientas de cribado cognitivo con baterías neuropsicológicas en pacientes con IC, encontró un rango de prevalencia de deterioro cognitivo en los distintos estudios analizados muy amplio, entre el 7,7% y el 70%. (Ver Anexos)

La prevalencia en las diferentes series varía ampliamente según el test utilizado, por ejemplo el EFICARE(29) determinó un 46% de prevalencia de Deterioro cognitivo mediante el MIS (Memory Impairment Screen) en 912 pacientes ambulatorios con fracción de eyección deprimida. Gure, utilizando una versión telefónica del MMSE encontró una prevalencia del 24% en 707 personas con IC mayores de 65 años.(30) En pacientes con IC ingresados(31) con fracción de eyección deprimida, DeBette encontró un 61 % de deterioro cognitivo medido con MMSE. Dodson también utilizó el MMSE en 282 pacientes ingresados por descompensación cardíaca encontrando una prevalencia de deterioro cognitivo ligero del 25.2% y grave del 21,6%. En este estudio la falta de reconocimiento del deterioro cognitivo previo al ingreso se relacionó con mayor mortalidad a los seis meses y más frecuencia de rehospitalización(23).

Test de cribado de deterioro cognitivo en pacientes con Insuficiencia Cardíaca

Dentro de los test de cribado de deterioro cognitivo en pacientes con IC (Tabla 1) se han empleado test muy breves (menos de 5 minutos), centrados principalmente en una sola función cognitiva, como el Clock Drawing Test (CDT), el Memory Impairment Screen (MIS) (29), y el Blessed test on concentration, memory and orientation o Six Item Screener (SIS) (32). También se han utilizado tests que evalúan globalmente la función cognitiva, y cuya aplicación se realiza en unos 10 minutos, como el Short Portable Status Mental Questionnaire (SPMSQ), utilizado en numerosos estudios (33-36), el Montreal Cognitive Assessment (MOCA) y el Mini Mental State Examination de Folstein (MMSE). Los test cognitivos de cribado por su construcción psicométrica mayoritariamente basada en pruebas de inteligencia adquirida, pueden estar influidos por la edad y escolaridad, y necesitar de ajustes para evaluar pacientes con niveles de escolaridad diversos(37-39).

Test de cribado	Rango de puntuación	Punto de corte	Dominios cognitivos	S/E %	Ajustes necesarios	Validado al castellano
MIS (40;41)	0 - 8	4/5	Memoria verbal a corto plazo	S:80 E:96	Escolaridad y visuo-percepción	+
CDT (42;43)	0 - 7	3/4	Atención/cálculo Función ejecutiva Praxis visuoespacial	S:59 E:70	Escolaridad y visuo-percepción	+
SIS(44)	0 - 6	3/4	Memoria a corto plazo Orientación en tiempo	S:88.7 E:88	No precisa	-
SPMSQ (45;46)	0 - 10	3/4	Atención / cálculo Orientación Memoria semántica Memoria remota	S: 85 E: 79	No precisa Validado en población iletrada	+
MOCA (37;47)	0 - 30	26/27	Atención / cálculo Función ejecutiva Memoria semántica Memoria a corto plazo Praxis visuoespacial	S:90 E:87	Edad y escolaridad	+
MMSE (38;48)	0 - 30	24/25	Atención / cálculo Función ejecutiva Memoria semántica Memoria a corto plazo Praxis visuoespacial	S:0'87 E:0'89	Edad y escolaridad	+

Tabla1. Características de los test de cribado frecuentemente empleados en pacientes con IC. S: sensibilidad. E: especificidad. MIS: Memory Impairment Screen. CDT: Clock Drawing Test. SIS: Six Item Screener. SPMSQ: Short Portable Mental Status Questionnaire. MOCA: Montreal Cognitive Assessment. MMSE: FolsteinMini Mental State Examination.

Tres test de cribado cognitivo global se han utilizado preferentemente en pacientes con IC: el SPMSQ (Short Portable Mental Status Questionnaire) de Pfeiffer, el Montreal Cognitive Assessment (MOCA) y el Mini Mental State Examination (MMSE).

El SPMSQ de Pfeiffer (45) evalúa orientación (temporal y espacial), atención y memoria (reciente y remota). Es un test muy breve (2-3 minutos) y escasamente influido por variables socioculturales, ha sido ampliamente utilizado en atención primaria y en estudios poblacionales. Tiene una sensibilidad del 85,7% y una especificidad del 78,9%

para demencia en nuestro medio (46) con un punto de corte 2/3 puntos (1 punto = 1 error). Carnero encontró en población española una sensibilidad = 0,83 y especificidad = 0,90 para pacientes con deterioro cognitivo leve (49). Tiene un ajuste en población analfabeta, un punto de corte de 4 puntos mejora la sensibilidad (92%) y especificidad (84%) en esta subpoblación (50). El SPMSQ ha sido utilizado en pacientes con IC tanto hospitalarios(33) como en atención primaria(36;51), principalmente incluido en evaluaciones globales multidimensionales.(35)

Otro test de cribado global cognitivo ampliamente utilizado en pacientes con IC es el MOCA test. Evalúa diferentes dominios cognitivos: atención y concentración, funciones ejecutivas, memoria, lenguaje, habilidad visuoespacial, pensamiento conceptual, cálculo y orientación. La puntuación total es de 30 puntos y se realiza una corrección de 1 punto para sujetos con menos de 12 años de escolaridad. Puntúa de 0 a 30 y considera un punto de corte de 25/26 para deterioro cognitivo. Está influido fuertemente por la edad y escolaridad. En su validación en nuestro medio(47) en una muestra de 7,15 (2,95) años de escolaridad el punto de corte adecuado para deterioro cognitivo fue de 20/21 (sensibilidad de 0,714, especificidad de 0,745), muy por debajo del punto de corte de su validación original, de 25/26.

El Mini Mental State Examination de Folstein (MMSE)(48) es un test ampliamente empleado para la detección de deterioro cognitivo. Puntúa como máximo un total de 30 puntos y los ítems están agrupados en 5 apartados que comprueban orientación, memoria inmediata, atención y cálculo, recuerdo diferido, y lenguaje y construcción. El punto de corte ajustado de 24/25 puntos cuenta con una Sensibilidad = 0,87 y especificidad = 0,89 para detectar deterioro cognitivo y está validado en población de Barcelona por Blesa (38).

El MMSE ha sido uno de los test más utilizados para determinar deterioro cognitivo en pacientes con IC (21;52-54), bien solo o conjuntamente con otros test cognitivos y baterías neuropsicológicas. La Guía de práctica clínica de la Academia Americana de Neurología(55) recomienda su uso como despistaje de deterioro cognitivo ligero junto con las baterías neuropsicológicas. Recientemente ha sido recomendado junto con el MOCA test por la Sociedad Europea de Cardiología para el cribado de deterioro cognitivo en pacientes con IC(56).

Es un test influido por la edad y escolaridad, con un cierto efecto “techo” en pacientes con más de 9 años de escolaridad, y un efecto “suelo” en pacientes con menos de 4 años de

escolaridad e iletrados (57), para ajustar las puntuaciones finales disponemos de correcciones por edad y escolaridad validadas en nuestro medio.

Factores relacionados con el deterioro cognitivo en insuficiencia cardiaca

Determinar qué factores clínicos están asociados a deterioro cognitivo es importante para mejorar el manejo de estos pacientes y también para ofrecer información sobre sus posibles causas. Algunos marcadores de enfermedad cardiaca como la clase funcional y los niveles de péptido natriurético (pro-brain natriuretic peptid, BNP) se han relacionado con el deterioro cognitivo en IC. Sin embargo los estudios son controvertidos. El deterioro cognitivo se ha relacionado con la fracción de eyección ventricular(58). En el Hoorn Study(16) la función ventricular deprimida se relacionó con peores resultados en una batería neuropsicológica, principalmente en atención y función ejecutiva. Sin embargo el WARCEF no encontró relación con la función ventricular en 2.043 pacientes(59). En un estudio reciente, se encontró pérdida de materia gris cerebral por resonancia magnética nuclear y peores puntuaciones en los test cognitivos en pacientes con cardiopatía isquémica en comparación con los no isquémicos(60) aunque esta relación aún no ha sido suficientemente documentada.

La carga de comorbilidad es frecuente en pacientes con IC, y aumenta con la edad. Los pacientes ancianos con IC tienen mayor riesgo de padecer 3 o más enfermedades concomitantes, entre ellas la insuficiencia renal, la diabetes y la depresión, asociadas con un manejo más difícil de la enfermedad cardiaca y mayor riesgo de mortalidad(61;62). La enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica han sido asociadas con deterioro cognitivo y con mortalidad evitable (63;64).

También la obesidad, la diabetes, la anemia y la enfermedad obstructiva crónica se han relacionado con IC(2;65). La fragilidad, la movilidad limitada y el riesgo de caídas se han descrito relacionadas con peores resultados en salud en los pacientes con IC (65;66;67). Por tanto dado que todos estos factores pueden modular la relación entre deterioro cognitivo y IC los hemos incluido y evaluado en nuestro estudio.

La pérdida de rendimiento cognitivo se ha relacionado con un déficit en el autocuidado(68) y menor adherencia al tratamiento, lo que en última instancia se traduce en mayores tasas de ingreso en el hospital y aumento de la mortalidad.(23;69-71). En este

sentido, Cline y colaboradores demostraron que cerca de un 50% de los pacientes con IC son incapaces de recordar ni los fármacos que toman , ni las dosis , ni cuándo deben tomarlos (72). Ekman y Skog(73) demostraron que una puntuación baja para el MMSE indicativa de deterioro cognitivo era un factor predictivo de no adherencia a un programa de manejo en el ámbito de una Unidad de Insuficiencia Cardíaca (UIC) centrado en la atención por parte de enfermería. A ello hay que añadir que la presencia de deterioro cognitivo es en sí misma un marcador de riesgo de mayor mortalidad en la población general(74).

En pacientes IC con deterioro cognitivo además se ha descrito un mayor impacto en las actividades de la vida diaria y en las capacidades funcionales, un aumento de las exacerbaciones de la IC, y una peor capacidad física, factores todos ellos ligados también a un aumento del riesgo de ingreso hospitalario y mortalidad.(20;31;32;75-79)

Por ello, cabe pensar que la presencia de deterioro cognitivo, al interferir con el cumplimiento terapéutico, la habilidad del paciente para detectar y comunicar a los profesionales de la sanidad los episodios de descompensación de forma precoz y la capacidad del paciente para asegurar una correcta adherencia a programas de asistencia multidisciplinaria en la IC, puede influir en forma negativa en el pronóstico de la enfermedad cardíaca así como aumentar la hospitalización y el gasto sanitario asociado a ella, además de estar relacionado con un deterioro de la calidad de vida del paciente asociado al incremento de la morbilidad y a la incapacidad de la ejecución adecuada de las actividades de la vida diaria.

La gran mayoría de los pacientes con IC mueren por causas cardiovasculares,(80) fundamentalmente la progresión de la IC (81) . Sin embargo en los últimos años, debido a la carga de comorbilidad y el aumento de la edad de los pacientes se han visto incrementados los ingresos y muertes de origen no cardiovascular. (82)

Por todo ello, y pese a los avances en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC), la morbimortalidad, y la avanzada edad de los pacientes con el consiguiente aumento en el número de reingresos y los elevados costos sanitarios que genera hacen necesario un abordaje integral multidisciplinar de la IC con especial atención a la comorbilidad, especialmente la asociada a deterioro cognitivo.

Fibrilación auricular permanente en pacientes con insuficiencia cardíaca y su relación con el deterioro cognitivo

Entre las morbilidades asociadas a la IC, la fibrilación auricular permanente (FA) es particularmente frecuente, presente entre un 25% al 40% de los pacientes. La presencia de FA puede empeorar la función cardíaca por distintos mecanismos como son la pérdida de la sístole auricular necesaria para el óptimo llenado ventricular, la respuesta ventricular irregular, la frecuencia ventricular rápida, la reducción del flujo sanguíneo coronario incluso en ausencia de lesiones coronarias, y la activación neurohumoral de vasoconstrictores como la angiotensina II y noradrenalina(83).

El desarrollo de FA en un paciente con IC suele conducir a un deterioro clínico y hemodinámico, aumenta el riesgo de episodios tromboembólicos y empeora el pronóstico global a largo plazo(84). La influencia de la frecuencia ventricular rápida en el deterioro hemodinámico de los pacientes con FA adquiere mayor importancia en los pacientes que presentan disfunción previa del ventrículo izquierdo (fracción de eyección deprimida), como sucede a menudo en pacientes con IC.

A pesar de que los resultados de las series publicadas son discordantes, la fibrilación auricular en sí se ha relacionado con deterioro cognitivo en la población en general, con un potencial de 1,4 veces mayor riesgo en comparación con los pacientes sin antecedentes de arritmia(85).

En la población con IC, curiosamente, existe poca información sobre el papel de la AF en el rendimiento cognitivo. Recientemente, Alosco midió el flujo de la arteria cerebral medial y el deterioro cognitivo en 187 pacientes con IC(86), encontrando que los pacientes con fibrilación auricular que obtenían peores resultados en una batería neuropsicológica tenían más frecuentemente una perfusión cerebral deprimida, tras controlar por clase funcional. (85). La fibrilación auricular se ha visto asociada recientemente a deterioro cognitivo y lesiones isquémicas subclínicas cerebrales(87;88) Todo ello nos ha llevado a explorar con detenimiento el efecto de la FA sobre el deterioro cognitivo en los pacientes con IC.

Hipótesis fisiopatológicas sobre deterioro cognitivo en insuficiencia cardiaca

Se ha encontrado una relación entre lesiones en sustancia blanca determinadas por neuroimagen y déficits cognitivos en personas con enfermedades vasculares(89). Uno de los factores que se han postulado como explicación del deterioro cognitivo encontrado es la suelta de *microémbolos* en pacientes con IC y fibrilación auricular permanente. La disfunción ventricular izquierda combinada con la estasis sanguínea en cavidades dilatadas llevaría a la formación de trombos murales y microinfartos. Esto podría explicar el mayor deterioro cognitivo encontrado en pacientes con peor funcionalidad cardiaca.

Además se ha descrito una cierta *hipercoagulabilidad* en pacientes con IC en ritmo sinusal, se cree que la disfunción endotelial podría ser un elemento explicativo añadido(90)

La fibrilación auricular, especialmente si no está adecuadamente anticoagulada, es un factor de riesgo de ictus(91). En varias grandes muestras basadas en la comunidad y en un registro prospectivo después de cateterismo cardíaco, se encontró un mayor riesgo de demencia vascular en pacientes con FA(85). La fibrilación auricular se ha visto asociada a la presencia de lesiones subclínicas cerebrales recientemente(87;88)

Sin embargo el origen del deterioro cognitivo en la IC no es atribuible tan solo a la coexistencia de enfermedad cerebrovascular. En contraste con lo que sucede en la demencia vascular y el deterioro cognitivo ligero de origen vascular, la incidencia de los accidentes cerebrovasculares en pacientes con IC es relativamente baja, desde 1,7% a 16% por año (92;93). De hecho las personas con IC a menudo presentan déficit cognitivos en ausencia de enfermedad cerebrovascular relevante(94;95) pero con afectación en sus resultados en salud.

Varios mecanismos se han postulado para participar en la disminución cognitiva asociada con IC(96), incluyendo la reducción del flujo sanguíneo cerebral(86;97), la disminución del gasto cardíaco, alteraciones de la reactividad vascular cerebral, y la modificación de los niveles de tensión arterial(12;98).

Una teoría plausible es la influencia de la perfusión crónicamente disminuida y su consiguiente *hipoxia* sobre el cerebro. Se ha descrito hipoperfusión en el giro cingulado en pacientes con IC; área clave relacionada con la memoria y asiento de infartos estratégicos. (99) También se ha relacionado con la alteración de las cifras de tensión arterial(100).

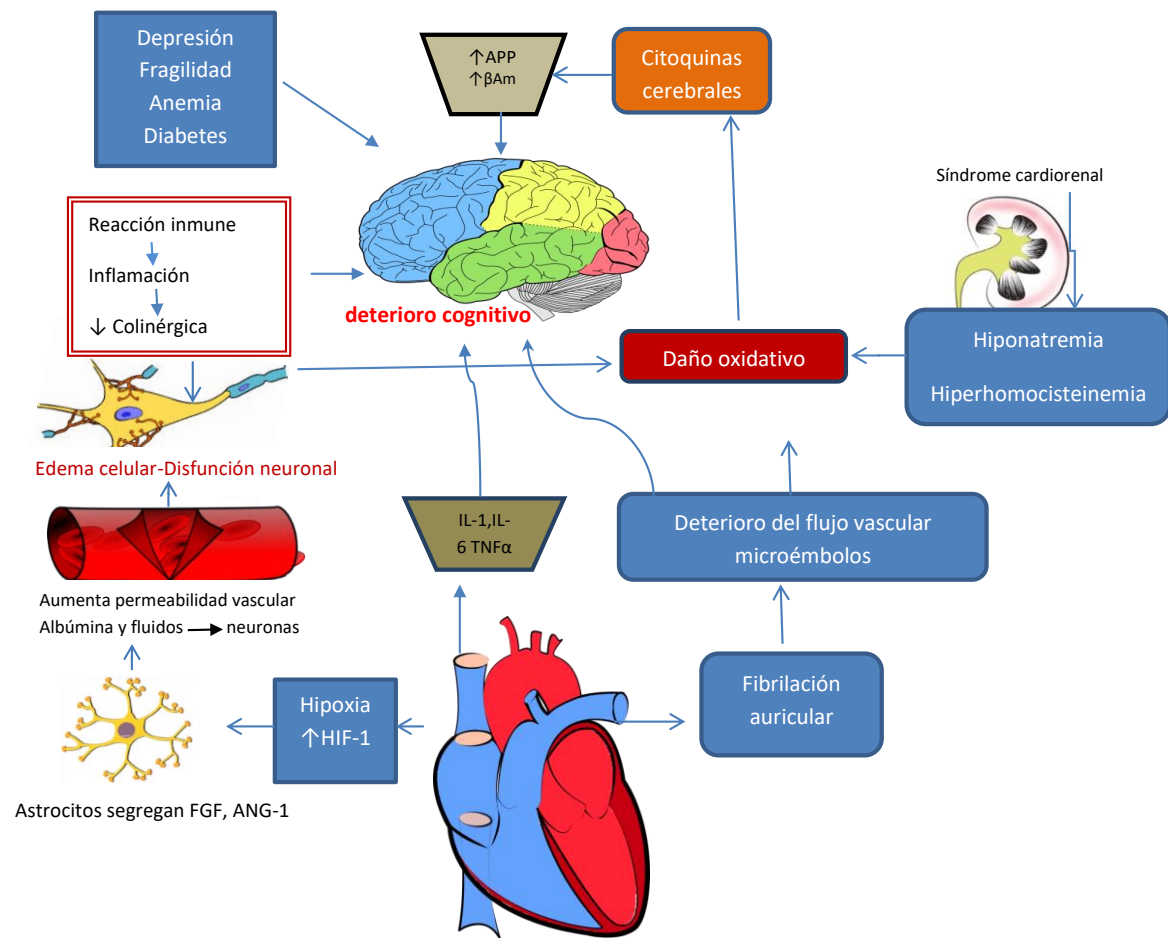


Figura 2. Factores potenciales en la patogénesis de deterioro cognitivo en insuficiencia cardiaca. APP: proteína precursora de amiloide. βAm : proteína beta- amiloide. HIF-1: factor inducible por la hipoxia. IL-1: interleuquina 1. IL-6: interleuquina 6. TNF-α: factor de necrosis tumoral. FGF: factor de crecimiento de fibroblastos (Fibroblast growth factor) ANG-1: angiopoietina 1.

La hipoperfusión crearía un microambiente de hipoxia-isquemia leve con liberación de mediadores de hipoxia que conducirían al deterioro cognitivo por el mecanismo de falso plegamiento de las proteínas, -especialmente beta amiloide y por el acúmulo de proteína Tau celular. Tanto el beta amiloide como el acúmulo de Tau son precursores sobradamente conocidos en la etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer.

La hipoperfusión se ha relacionado con disfunción cognitiva de origen frontal en pacientes geriátricos(97). En apoyo de esta hipótesis se encuentra la mejoría cognitiva encontrada en algunos pacientes tras restaurar la perfusión con dispositivos implantables de asistencia ventricular(101). La hipoxia leve asimismo traería como consecuencia la disrupción de las uniones estrechas de la barrera sanguínea cerebral, a través de la liberación del factor inducible de hipoxia (Hypoxia Inducible Factor, HIF-1). El HIF-1 estimularía los genes involucrados en la adaptación a la hipoxia, entre ellos la eritropoyetina. En los astrocitos el HIF-1 produce factor endotelial VEGF-1 y el factor de crecimiento de fibroblastos FGF (Fibroblastgrowth factor) que aumentan la permeabilidad de la membrana vascular. En este sentido, la arteriosclerosis y el índice íntima-media carotídeo se han descrito en relación con el deterioro cognitivo(102;103). Al aumentar la permeabilidad, fluidos y albúmina entran en la neurona desde el torrente circulatorio produciendo edema celular, daño oxidativo y disfunción neuronal. El daño oxidativo produce citoquinas cerebrales que llevan a un aumento de la proteína precursora de amiloide y de la beta proteína amiloide en el cerebro, que se han relacionado directamente en la etiopatogenia de la demencia. (Ver Fig.2)

La disrupción neuronal descrita afectaría predominantemente a los sistemas cerebrales frontal y subcortical(104) diferenciándose en este sentido de las zonas habitualmente afectadas en la enfermedad de Alzheimer.

En cuanto a las sustancias estudiadas implicadas, la presencia de niveles elevados de citoquinas, en concreto IL-6 y CRP(105) se ha relacionado con un peor rendimiento cognitivo todo y que sería interesante confirmar esta hipótesis en trabajos posteriores con un mayor número de pacientes. El caso de la homocisteína es diferente, los resultados hasta el momento son contradictorios, algunos artículos no encuentran relación con deterioro cognitivo(106). Sin embargo sus niveles se elevan en pacientes con IC, y se ha descrito como sustancia relacionada con el deterioro cognitivo en modelos animales; por tanto su papel en la patogenia del deterioro cognitivo en pacientes con IC aún permanece sin dilucidar(107).

Los niveles de BNP elevados también se han relacionado con el deterioro cognitivo aunque se desconoce su papel. Tanto el riñón como el corazón expresan el BNP, pero se desconoce si el nivel de BNP podría ser un marcador de deterioro neuronal. En este sentido se ha descrito un aumento de BNP en pacientes con enfermedad cardiovascular y deterioro cognitivo(108). Asimismo, en una cohorte a cinco años, el BNP fue un factor predictivo de deterioro cognitivo y enfermedad cardiovascular en población general(109;110). Por tanto parece probable que tenga un papel determinante en la relación entre deterioro cognitivo y insuficiencia cardíaca.

JUSTIFICACIÓN

A pesar del interés en la evaluación del deterioro cognitivo en IC existe controversia sobre su prevalencia y qué factores están relacionados con éste.

Por el momento los resultados publicados sobre la influencia en el deterioro cognitivo de variables clínicas como la fracción de eyección o la frecuencia cardiaca son contradictorios. En concreto, la influencia de la fibrilación auricular en el deterioro cognitivo en pacientes con IC no está establecida. Hay indicios de su relación con un peor pronóstico. Sin embargo, si esto se traduce en tasas más altas de deterioro cognitivo en condiciones clínicas habituales, y la influencia de la fracción de eyección deprimida en el deterioro cognitivo ligado a fibrilación auricular aún no se ha establecido.

El presente trabajo analiza resultados de los pacientes incluidos en el registro del programa multidisciplinar Hospital-Primaria para la gestión de la IC(111).

En el primer trabajo, se ha determinado la prevalencia de deterioro cognitivo en nuestro medio utilizando el test más comúnmente empleado, y recomendado por la Sociedad de neurología y la sociedad europea de cardiología en su última Guía de Práctica Clínica 2016, el Mini-Mental State Examination de Folstein (MMSE). Puesto que los test de cribado cognitivos son especialmente sensibles a la influencia de la edad y escolaridad, y esta particularidad puede sobreestimar los datos finales de prevalencia en poblaciones con mayoría de estudios primarios, se utilizó la corrección publicada por Blesa, que resulta especialmente apropiada ya que se validó en pacientes de nuestra área, y los analfabetos fueron excluidos del análisis final.

Dado la elevada prevalencia del deterioro cognitivo encontrado, el siguiente paso era determinar las características que influyen en la aparición del mismo para seleccionar los pacientes que a priori se beneficiarían más del despistaje cognitivo. Desde un punto de vista global y centrado en el paciente se recogieron no tan solo parámetros clínicos sino además variables de soporte social y familiar, la coexistencia de enfermedades prevalentes también asociadas al deterioro cognitivo y la existencia de riesgo de fragilidad y dependencia, mediante test adecuados, validados en nuestro medio, para determinar los factores decisivos relacionados con deterioro cognitivo en IC.

Por su frecuencia, impacto funcional, y pronóstico la IC adquiere importancia especialmente cuando se asocia a fibrilación auricular. En la segunda parte de la tesis, y dado que aún está por determinar el papel de la FA en el deterioro cognitivo del paciente con IC, se evaluó esta relación mediante dos test de cribado: el MMSE corregido por edad y escolaridad, y el Short Portable Mental State Questionnaire de Pfeiffer (SPMSQ), considerando deterioro cognitivo la alteración en cualquiera de ellos, ya que una variable compuesta de deterioro en ambos test habría disminuido artificialmente la prevalencia final.

En el segundo estudio, dada la influencia de la escolaridad en los resultados de los test, se utilizó un test poco influido por escolaridad, el SPMSQ, añadido al MMSE, con el objetivo de valorar el deterioro cognitivo en todos los rangos de escolaridad.

Las puntuaciones se corrigieron por edad y escolaridad y se categorizaron en deterioro leve, o moderado-grave. Se recogieron variables relacionadas que pudieran actuar como factor de confusión, como el ictus previo, o la fracción de eyección, y se analizaron en un modelo de regresión junto con los factores clínicos asociados. La relación encontrada entre fibrilación auricular y deterioro cognitivo se demostró tanto en pacientes con fracción de eyección deprimida como conservada.

Determinar la prevalencia real en nuestra población utilizando test adaptados y validados en nuestro medio con puntuaciones corregidas por edad y escolaridad es prioritario para saber si la necesidad de cribado está justificada. Dilucidar las variables clínicas y psicosociales implicadas en el deterioro cognitivo señalaría en qué pacientes con IC sería clínicamente prioritario hacer el cribado. Valorar si la coexistencia de fibrilación auricular supone un exceso de riesgo ayudaría a incidir más en el control de esta patología.

HIPOTESIS

Hipótesis 1

La prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con IC es elevada. Algunos factores clínicos y psicosociales pueden estar relacionados.

Hipótesis 2

La fibrilación auricular permanente podría aumentar el riesgo de deterioro cognitivo en pacientes con IC.

OBJETIVOS

El objetivo general es determinar la prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con IC con y sin fibrilación auricular y valorar las variables asociadas.

Subobjetivo 1

Evaluar la prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con IC e identificar los factores clínicos, psicológicos y sociales relacionados. (Ver artículo 1)

Subobjetivo 2

Determinar la prevalencia de deterioro cognitivo en una población con IC y el potencial incremento de riesgo añadido por la presencia de FA. (Ver artículo 2)

MÉTODOS Y RESULTADOS

Primer artículo: González-Moneo MJ, Sánchez-Benavides G, Verdu-Rotellar JM, Cladellas M, Bruguera J, Quiñones-Ubeda S, Enjuanes C, Peña-Casanova J, Comín-Colet J. Ischemic aetiology, self-reported frailty, and gender with respect to cognitive impairment in chronic heart failure patients. BMC Cardiovasc Disord. 2016 Aug 30;16(1):163.

Segundo artículo: Coma M, González-Moneo MJ, Enjuanes C, Velázquez PP, Espargaró DB, Pérez BA, Tajés M, García-Elias A, Farré N, Sánchez-Benavides G, Martí-Almor J, Comín-Colet J, Benito B. Effect of Permanent Atrial Fibrillation on Cognitive Function in Patients With Chronic Heart Failure. Am J Cardiol. 2016 Jan 15; 117(2):233-9.

Primer artículo:

González-Moneo MJ, Sánchez-Benavides G, Verdu-Rotellar JM, Cladellas M, Bruguera J, Quiñones-Ubeda S, Enjuanes C, Peña-Casanova J, Comín-Colet J.

Ischemic aetiology, self-reported frailty, and gender with respect to cognitive impairment in chronic heart failure patients.

BMC CardiovascDisord. 2016 Aug 30; 16 (1):163.

Resumen del primer artículo

Antecedentes: no contamos con información concluyente sobre las variables que influyen en el deterioro cognitivo en pacientes con insuficiencia cardiaca. Nuestro objetivo fue determinar las variables funcionales y psicosociales relacionadas con el deterioro cognitivo medido mediante el Mini Mental Test de Folstein (MMSE) adecuadamente corregido por edad y escolaridad basándonos en la corrección publicada en nuestro entorno por Blesa en 2001.

Métodos: se incluyeron en el estudio 805 pacientes no institucionalizados incluidos consecutivamente del 2005 al 2010 en el programa integral multidisciplinario Hospital / primaria de insuficiencia cardiaca. Se administró el MMSE al inicio de reclutamiento en el programa a todos los pacientes; de ellos se descartaron 122 con registro de MMSE incompleto, a los restantes 683 pacientes se realizó una evaluación integral, se administró una batería de test psicosociales y se recogieron sus variables clínicas y demográficas. Posteriormente fueron excluidos 158 pacientes en que la escolaridad no fue registrada, por lo que el análisis final estadístico se realizó en 525 pacientes. La evaluación integral incluyó la depresión (test de Yesavage), la función familiar (índice de APGAR familiar), la red social (test de Duke), la dependencia (Índice de Barthel), el riesgo de fragilidad (cuestionario de Barber) y las comorbilidades. Se utilizó la regresión logística uni y multivariada y se realizaron tres modelos de regresión para determinar los factores predictivos de deterioro cognitivo.

Resultados: El deterioro cognitivo afectó a 145 pacientes (27,6%). Los factores explicativos fueron el sexo (OR: 2,77 (1,75-4,39) $p < 0,001$), la etiología isquémica (OR: 1,99 (1,25-3,17) $p = 0,004$), el riesgo de fragilidad (OR: 1,58 (0,99 a 2,50, $p = 0,050$). La albúmina mayor de 3,5 (OR: 0,59 (0,35-0,99) $p = 0,048$), y el tratamiento con beta bloqueantes se asociaron inversamente (OR: 0,36 (0,17 a 0,76, $p = 0,007$)). No se encontró relación entre el deterioro cognitivo y el apoyo social o la función familiar.

Conclusión: La prevalencia observada de deterioro cognitivo usando MMSE corregido por edad y escolaridad fue de 27,6%. Un enfoque global es aconsejable en estos pacientes, especialmente centrado en las mujeres, la insuficiencia cardiaca de origen isquémico, y la fragilidad.

González-Moneo et al. *BMC Cardiovascular Disorders* (2016) 16:163
DOI 10.1186/s12872-016-0349-5

BMC Cardiovascular Disorders



Ischemic aetiology, self-reported frailty, and gender with respect to cognitive impairment in chronic heart failure patients



María J González-Moneo^{1,3,4,5}, Gonzalo Sánchez-Benavides², José M Verdu-Rotellar^{1,3,4,5}, Mercè Cladellas³, Jordi Bruguera³, Sonia Quiñones-Ubeda², Cristina Enjuanes³, Jordi Peña-Casanova² and Josep Comin-Colet^{3*}

Abstract

Background: Decisive information on the parameters involved in cognitive impairment in patients with chronic heart failure is as yet lacking. Our aim was to determine the functional and psychosocial variables related with cognitive impairment using the mini-mental-state examination (MMSE) with age-and education-corrected scores.

Methods: A cohort study of chronic heart failure patients included in an integrated multidisciplinary hospital/primary care program. The MMSE (corrected for age and education in the Spanish population) was administered at enrolment in the program. Analyses were performed in 525 patients. Demographic and clinical variables were collected. Comprehensive assessment included depression (Yesavage), family function (family APGAR), social network (Duke), dependence (Barthel Index), frailty (Barber), and comorbidities. Univariate and multivariate logistic regression were performed to determine the predictors of cognitive impairment.

Results: Cognitive impairment affected 145 patients (27.6 %). Explanatory factors were gender (OR: 2.77 (1.75–4.39) $p < 0.001$), ischemic etiology (OR: 1.99 (1.25–3.17) $p = 0.004$), frailty (OR: 1.58 (0.99 to 2.50, $p = 0.050$), albumin > 3.5 (OR: 0.59 (0.35–0.99) $p = 0.048$), and beta-blocker treatment (OR: 0.36 (0.17 to 0.76, $p = 0.007$)). No association was found between cognitive impairment and social support or family function.

Conclusion: The observed prevalence of cognitive impairment using MMSE corrected scores was 27.6 %. A global approach in the management of these patients is needed, especially focusing on women and patients with frailty, low albumin levels, and ischemic aetiology heart failure.

Keywords: Heart failure, Cognitive symptoms, Prevalence, Comorbidity

Abbreviations: CHF, Chronic heart failure; CI, Cognitive impairment; LVEF, Left ventricular ejection fraction; MMSE, Mini-mental state examination; NHYA, New York heart association; Nt proBNP, pro-brain natriuretic peptide

Background

Cognitive impairment (CI) is particularly common in patients with chronic heart failure (CHF) and has been associated with an increased mortality rate in hospital admissions and worse clinical outcomes [1]. Nevertheless, it is still uncertain when CI should be assessed in common clinical practice, the instruments that should be employed for primary evaluation, and which patients

should be included in a more extensive neuropsychological diagnostic battery. Despite interest in the global assessment of CHF there is as yet no decisive information on which factors play a role when deciding whether routine cognition screening in clinical practice would be helpful for an individual patient.

The prevalence of CI depends on the test used and varies widely among studies, ranging from less than 30 % to more than 80 % [2–7]. As cognitive tests are age-and education sensitive [8] the use of a validated screening test in our population would provide valuable information on CI prevalence. The Mini Mental State Examination (MMSE) is a widely used instrument to

* Correspondence: josepcomin@gmail.com

³Grup de recerca biomèdica en malalties del cor GREC (Heart Diseases Biomedical Research Group), IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), 88, Doctor Aiguader, 08003 Barcelona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© 2016 The Author(s). **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

evaluate cognitive function in CHF patients [9, 10]. It determines global cognitive impairment and is more commonly employed in clinical practice than complex neuropsychological batteries [4, 11].

The present study aims to assess CI prevalence with the MMSE, and identify clinical, psychological, social, family, and frailty-related factors, in a large sample of CHF patients.

Methods

From 2005 to 2010, 805 consecutive patients were enrolled as a cohort of non-institutionalized patients referred to hospital-primary care integrated multidisciplinary nurse led heart failure program [12]. We present here the baseline assessment. Assessment was conducted at the time of patient inclusion in the heart failure program. Once diagnosis was confirmed on an ambulatory basis, the patient was invited to be included in the heart failure registry. Then, clinical and analytical data were collected, and psychosocial evaluations were performed by hospital nurses specifically trained in heart failure. The evaluation was carried out in a single session, with the cognitive test administered first. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the local committee of ethics for clinical research and all patients gave written informed consent after recruitment. For inclusion in the study, patients had to be in a stable condition and with a CHF diagnosis of either reduced or preserved ejection fraction, according to the European Society of Cardiology diagnostic criteria [13]. Additionally, inclusion in the study required that patients were able to undergo neuropsychological testing and could communicate adequately in order to follow the tests instructions by themselves. Exclusion criteria for the study were: significant primary valvular disease, hemoglobin levels < 8.5 g/dL, clinical signs of fluid overload, pericardial disease, restrictive cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, active malignancy and chronic liver disease. Patients with serious psychiatric illness, unstable CHF, overt cognitive impairment which impeded psychosocial assessment; and those suffering from extra-cardiac disease with a life expectancy of less than 1 year were also excluded. No experimental intervention was performed.

Clinical variables

At recruitment, peripheral blood samples were taken to measure the usual biological variables needed to perform initial evaluation in heart failure patients. Clinical and demographic information assessed included CHF etiology; New York Heart Association (NYHA) functional class, heart rate, pro-brain natriuretic peptide (Nt proBNP), blood pressure, current medical therapy and the most recent left ventricular ejection fraction (LVEF) evaluation.

Recorded comorbidities were current diabetes mellitus, history of stroke or cerebrovascular disease, peripheral arterial disease, chronic kidney disease, anemia, and chronic obstructive pulmonary disease. Once CHF diagnosis had been confirmed on an outpatient basis the patient was invited to be included in the heart failure registry. Clinical and analytical data were then collected, and evaluations were performed by cardiology nurses trained in heart failure management.

Cognitive functions

All the patients who agreed to participate underwent a comprehensive psycho-social assessment. From those invited 122 had an incomplete evaluation and were excluded. The MMSE was completed at baseline in all the 683 remaining patients, either by a neuropsychologist or a specialized nurse who had received specific training. Of those tested, 158 had not education recorded and were excluded. MMSE [14] Spanish validated version (30 items, cognitive impairment scores ≤ 24) [15] with scores adjusted by age and education was finally calculated in 525 patients (Fig. 1). The MMSE measures overall cognitive impairment, it includes brief assessments of memory, language, praxis, and orientation and it is regarded as the gold standard in cognitive impairment detection [16]. It has been used in heart failure patients [5], it takes approximately 10 min to administer, and it has been found predictor of hospital readmission [3, 15, 17].

Age and education corrected scores were calculated following Blesa MMSE validation in Spanish population. These corrections add or subtract up to 2 points depending on age bands and education level (Table 1). Other corrections have been proposed but external validity of Blesa correction is particularly appropriate as it was carried out in our area. No experimental intervention was performed.

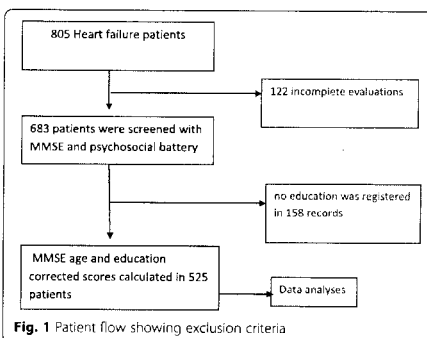


Fig. 1 Patient flow showing exclusion criteria

Table 1 Correction table of MMSE by age and education. Points added/subtracted from MMSE

Age	Education (years)		
	≤50	51–75	>75
≤8	0	+1	+2
9–17	-1	0	+1
>17	-2	-1	0

Based on Blesa [15]

Psycho-social evaluation

Education was assessed as categorical variable: illiterates, elementary education (4 years of education), high school (up to 9 years), and college (more than 10 years). We recorded marital status, living with a partner, self-administration of medication, and the need for a caregiver.

Dependency was measured by the validated Spanish version of the Barthel test [18] for basic daily activities, in its Spanish validation version; with scores ranging from 0 to 100, those <90 indicate dependency. Family function was recorded following The Family APGAR questionnaire in its Spanish form [19], the scale can range from 0 to 10, < 7 represents family dysfunction.

Depression was screened with the short form of the Spanish validated version [20] of the Yesavage Geriatric Depression Scale [21]. Scores > 4 indicate depression.

Social support is positively associated with medication compliance [22–25]. We used The Duke-UNC Functional Social Support Questionnaire [26], an eight-item 3 Likert scale in which the higher the average score, the greater the perceived social support. A cut-off of 32 has been proposed in its Spanish version.

Frailty was screened with the self-reported Barber questionnaire [27] in its Spanish validated version [28]. This questionnaire assesses functional status, psychosocial functioning, neurosensory deficits, self-reported health, social support, and previous year hospital admissions. The three major domains in frailty [29]—physical, psychological and social—are represented. It is a 9-item screening tool, easy to understand and self-administer, which identifies individuals who may be at risk of dependency. Any positive item indicates frailty. A cutoff of 2 was applied to increase the positive predictive value of the test since most patients had a recent admission in the previous year.

Statistical methods

Demographic and clinical data were summarized with basic descriptive statistics in the total cohort. For quantitative variables arithmetic mean (\pm standard deviation) or median (interquartile range) were calculated as appropriate, and P values derived from a two-sample *t*-test (U-Mann-Whitney tests were used for skewed data). For qualitative variables, percentages

within specified groups were calculated and P values were derived using Chi [2] tests. All the tests were two-sided; differences were considered significant at the $p < 0.05$ level.

The following clinical variables were dichotomized before entering the linear regression model: age over 65/ below 65, higher education meaning more than 10 years versus less than 10 years of formal education, mild NYHA class I, II versus advanced NYHA III, IV, preserved left ventricle ejection fraction vs. impaired, heart rate over 70 versus HR below 70 as heart rate over 70 is a marker of disease severity and mortality predictor [30]. albumin <3,5 yes/no. NtproBNP was dichotomized over the median as multiple factors influence its values beyond the predictive cut off 1000. Logistic regression models (enter) were generated to explore the relationships between dichotomous and clinical variables. Clinical, functional and biochemical values, echocardiography and co-existing diseases were used as explanatory variables. Univariate analysis was composed of the comparison of cognitive impairment/cognitive normal according to MMSE age-education cut-off scores. Differences between the cognitively normal/impaired groups were calculated using logistic regression model one-to one analyses.

Variables that showed statistical significance ($p < 0.10$) in the univariate analysis were included in the multivariable logistic regression (enter method) using MMSE age-and education-corrected scores as the main variable. Three logistic regression models (enter) were completed. Model one included only the clinical factors, model two included psychosocial factors and model three both clinical and psychosocial factors. Results were presented as odds ratios (OR) with 95 % confidence intervals (CI). The Hosmer-Lemeshow chi-square test was used to assess the models' goodness-of-fit. Various models were developed, including several combinations of adjustment variables. Co-linearity problems were not observed as the change of the standard coefficient errors was not relevant in terms of loss of statistical significance.

All models were carried out in the final patient sample ($n = 525$). SPSS[®] version 13.0 (IBM, Armonk, NY, USA) was employed for statistical analyses.

Results**Cognitive impairment and clinical markers**

Of the total sample size ($n = 525$), 145 participants (27.6 %) were affected by CI as determined by MMSE age-and education-corrected scores. There were no differences between participants and non-participants with respect to gender, education level, marital status, CHF etiology, natriuretic peptide levels, ventricular function, cardiovascular risk factors, reactive depression, comorbidity, or need of a caregiver. The former

had hypercholesterolemia less frequently (45, 38.5 % vs. 360, 54.1 %, $p = 0.001$) and were more often included in the advanced NYHA functional class (59, 58.4 % vs. 295, 44.3 % $p = 0.005$).

The clinically relevant affected MMSE areas in CHF patients with CI were orientation, attention, recall, language, and copying. The worst scores were found in NYHA advanced stages, and only registration was stable in the functional class (Fig. 2). Markers of disease severity such as higher levels of Nt pro-BNP, heart rate > 70, and advanced NYHA functional class were related to CI (Table 2). Mean albumin levels were lower in patients with CI, with a 3.5 cutoff being the most significant; albumin levels > 3.5 were protective, in contrast, albumin levels < 3.5 were related to CI (Fig. 3). Ischemic and hypertensive patients were more impaired than those with heart failure from other causes. Beta-blocker prescription provided a significant reduction in CI (RR: 0.35 (IC95%, 0.18–0.66)) whilst non-use showed an inverse relationship (RR 1.94 (IC 95 %, 1.37–2.74)). No association was found between CI and other drugs commonly used such as angiotensin-converting-enzyme inhibitor and angiotensin receptor blockers

Gender and education

Patients with CHF and CI impairment were older, had less than 9 years of formal education, and were predominantly

female. CI was less common in patients with higher education (defined as more than 9 years of formal education) (Table 2). More men had completed higher education than women [153 (47.8 %) vs. 46 (22.4 %) $p < 0.001$]. CI was more common in women after adjusting by education and NYHA class although the relationship could be moderated by ischemic etiology: CI was more likely in women with ischemic etiology heart failure [OR: 2.303, (95 % IC 1.204–4.405, $p < 0.001$)).

Co-morbidities

We observed a relationship between CI and mean glomerular flow. CI was also more frequent in patients with chronic kidney disease, diabetes, and peripheral vascular disease. Cerebrovascular disease almost reached significance (Table 2) and was included in the final model. Anemia was more common in the CI group but not significant ($p = 0.078$). Pulmonary obstructive disease was not related with CI in our sample.

Psychosocial factors

Cognitively impaired patients were more likely in need of a caregiver, and not able to administer treatment by themselves. Decreased CI was related to greater patient autonomy for the management of treatment (Table 3).

Depressive symptoms were more frequent in cognitively impaired patients, almost reaching significance

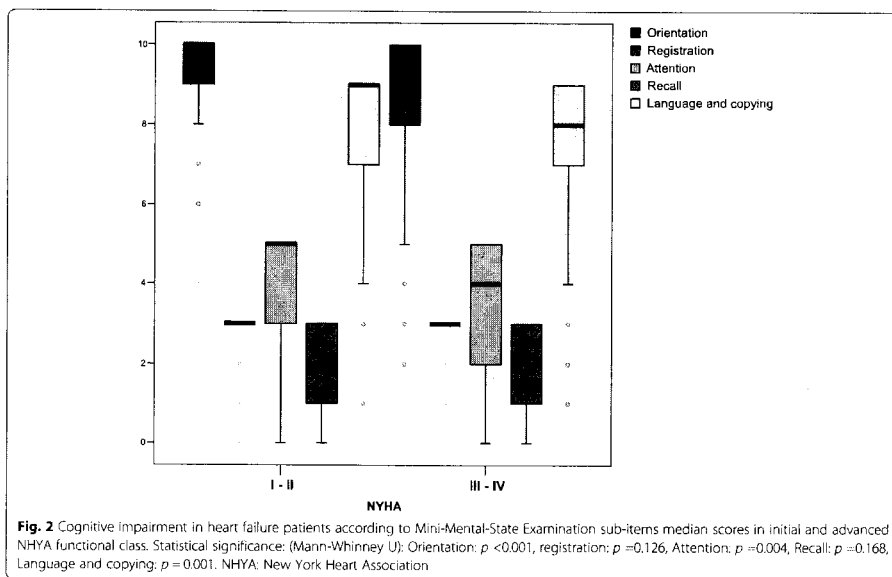


Table 2 Demographics and baseline characteristics of Chronic Heart Failure patients according to cognitive function (CI) *n* = 525

	Overall	Normal	Cognitive impairment	<i>n</i>	<i>p</i> value
Demographics, <i>n</i> (%)	525	380 (72)	145 (28)	525	
Age, years, mean (SD)	71 (11)	70 (11)	75 (9)	525	<0.001
Female gender <i>n</i> (%)	205 (39)	126 (33)	79 (55)	525	<0.001
NYHA class <i>n</i> (%) (I, II / III, IV)	300 (59) / 211 (41)	229 (62) / 139 (38)	71 (50) / 72 (50)	511	0.007
Heart rate > =70, bpm, <i>n</i> (%)	304 (59)	210 (56)	94 (66)	515	0.034
SBP, mean (SD)	126 (22)	126 (23)	124 (21)	517	0.324
Preserved LVEF %, mean (SD)	180 (34)	131 (34)	49 (34)	525	0.484
Aetiology of CHF, <i>n</i> (%)	382 (73)	268 (71)	114 (79)	520	0.042
Hypertension <i>n</i> (%)	412 (79)	295 (79)	114 (79)	520	0.459
Diabetes <i>n</i> (%)	239 (47)	162 (44)	77 (54)	511	0.023
Peripheral artery disease <i>n</i> (%)	99 (19)	63 (17)	36 (25)	521	0.020
CKD	286 (55)	195 (52)	91 (63)	523	0.014
Anaemia <i>n</i> (%)	176 (33)	120 (32)	56 (39)	525	0.078
Cerebrovascular disease <i>n</i> (%)	62 (12)	40 (11)	22 (15)	521	0.089
COPD <i>n</i> (%)	114 (22)	79 (21)	35 (24)	517	0.239
ACEI or ARBs <i>n</i> (%)	426 (82)	311 (83)	115 (80)	519	0.243
Betablockers <i>n</i> (%)	482 (92)	358 (95)	124 (86)	522	0.001
MRA <i>n</i> (%)	228 (44)	167 (44)	61 (42)	521	0.383
Nt-pro BNP <i>n</i> (%)	248 (48)	169 (45)	79 (56)	515	0.014
Albumin mean (SD)	4 (0)	4 (0)	3.6 (0)	501	<0.001
Albumin < 3.5	97 (19)	57 (16)	40 (28)	501	0.002
eGFR mean (SD)	59 (22)	60 (23)	55 (21)	523	<0.017

Cognitive impairment defined by age and education corrected MMSE scores. Data are presented as means \pm standard deviation, medians (with Interquartile range) or numbers (with percentages) where appropriate. Percentages are rounded. NYHA class: New York Heart Association functional class; LVEF: left ventricle ejection fraction; SBP: systolic blood pressure; CHF: chronic heart failure. Aetiology of CHF: patients with ischemic and hypertensive aetiology versus other causes; CKD: Chronic kidney Disease; eGFR < 60 mL/min/1.73 m². Anaemia was defined as haemoglobin level <12 g/dL in women and <13 g/dL in men. Cerebrovascular disease defined as; COPD: chronic obstructive pulmonary disease defined following GOLD (Global Initiative of Chronic Obstructive Lung disease) Guidelines. ACEI: angiotensin-converting-enzyme inhibitor; ARBs: Angiotensin II receptor blockers; MRA: Mineral corticoid receptor blockers; Nt-proBNP: N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide over 1512 (median scores); eGFR: estimated glomerular filtration rate

($p = 0.064$). Lack of social support measured by Duke's questionnaire was minimal in our sample and non-significant. Less than 15 % of the patients lived in a dysfunctional family, and this factor was un-related to CI.

Multivariate analyses

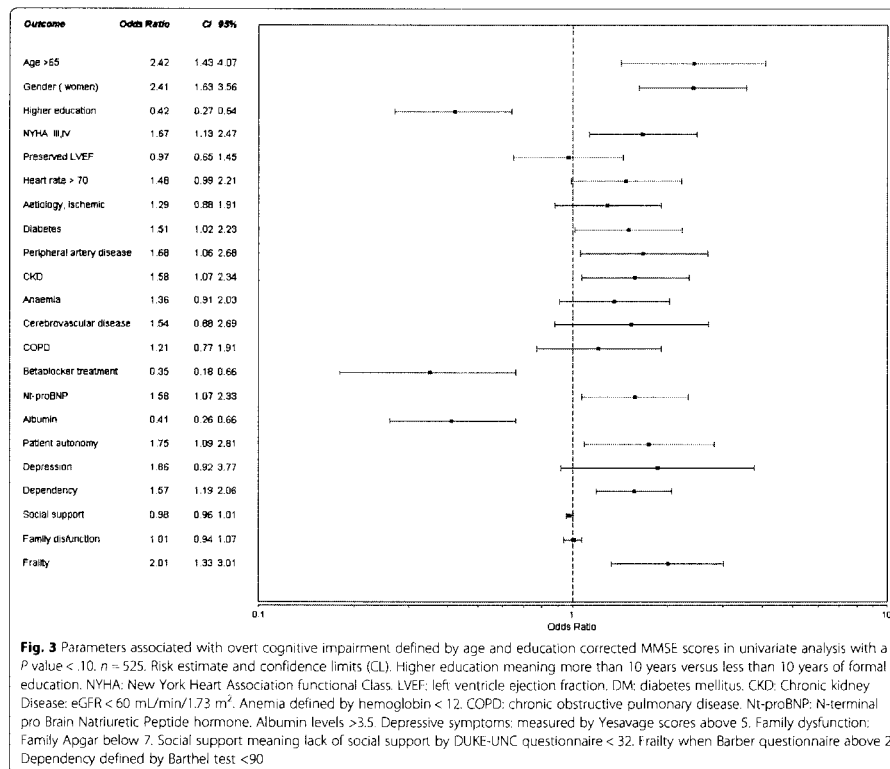
Adjusting for the significant factors identified in the univariate analyses, we performed three different multivariate binary logistic regression models to evaluate (i) clinical factors, (ii) functional ones, and (iii) both. Age- and education-corrected MMSE scores were employed as the main variable in all 525 patients (Table 4). In a clinical model (model 1), patients with overt CI were significantly more likely to be women, and have ischemic etiology and low albumin levels. They were less probably receiving beta-blocker treatment. Dependency and frailty presented a significant association with CI in the functional model (model 2). The presumed association between CI and self-reported frailty almost reached statistical significance after clinical variables were

included ($p = 0.050$) (model 3). Gender and ischemic etiology prevailed in the explanatory model when all variables were added. In addition, albumin levels > 3.5 and beta-blocker treatment emerged as potentially protective CI factors.

Discussion

Cognitive impairment

In this single center study we have found that cognitive impairment determined by age- and education-corrected MMSE scores affected 145 of 525 patients (27.6 %), which is consistent with other studies that used this test in patients with heart failure [31]. Nevertheless, other screening methods employed in this type of patients have obtained different figures, as CI prevalence varies according to the test used. Lately, MOCA has emerged as a possible screening tool although it does not take into account the potential false positives that can provide prevalence figures up to 80 % [1]. In a comparative study of the MOCA and MMSE in a small sample of



patients, Athilingam et al. (*Heart & Lung* 2011) found no relationship between clinical parameters of cardiac function and the high rate of CI detected by the MOCA (54 %).

Howkins et al. [4] compared the MOCA and MMSE against a neuropsychological battery in 106 patients. They reported adequate sensitivity for both tests (64–70 %) although in terms of specificity, the MMSE was slightly better than the MOCA (70 % vs. 64 %, respectively). This difference in specificity had already been highlighted by Lees et al. [32] in patients with vascular CI.

Both the MOCA and MMSE are clearly influenced by age and education, the former is considered more appropriate in populations with more than 12 years of schooling. The characteristics of the MoCA subtests, which include several complex executive demanding tasks, make it more prone to false positives when it comes to detect cognitive impairment in low educated subjects,

making necessary extreme adjustments (up to 4 points in Spanish-speaking individuals; Zhou 2015) [33]. In this regard, we think that MMSE is still useful for its use in low-educated subjects. As a consequence, we employed a validated Spanish MMSE adjusted for age and education which had not only good internal validity but also excellent external validity as it was validated in our area.

Other methods use brief screening tools evaluating only memory, such as the Memory Impairment Screening test (MIS) which in the EFICARE study resulted in 46 % prevalence [34], whilst the MMSE implements more varied subdomains [5–7, 35, 36]. The fact that the prevalence found depends on the test used [5, 37, 38] underlines the importance of using tests validated for the population in focus, with appropriately age-and-education corrected versions. Although there are various tests for mild CI, only MMSE and neuropsychological batteries are recommended for its early detection in Neurology Practice Parameters [39].

Table 3 Psychosocial, functional and cognitive scores according to cognitive function: *n* = 525

	Overall: 525	Normal <i>n</i> = 380	Cognitive impairment <i>n</i> = 145	<i>n</i>	<i>p</i> value
Higher education	199 (38)	164 (43)	35 (24)	525	<0.001
Living with someone <i>n</i> %	287 (57)	217 (59)	70 (52)	504	0.098
Depressive symptoms <i>n</i> %	35 (7)	21 (6)	14 (10)	513	0.064
Dependency <i>n</i> %	206 (39)	133 (35)	73 (50)	525	0.001
Need caregiver, <i>n</i> (%)	127 (34)	83 (30)	44 (45)	370	0.008
Patient administer treatment <i>n</i> (%)	201 (60)	157 (61)	44 (47)	353	0.014
Lack of social support <i>n</i> %	41 (8)	27 (7)	14 (10)	515	0.282
Family dysfunction <i>n</i> (%)	72 (14)	50 (13)	22 (15)	520	0.325
Frailty <i>n</i> (%)	279 (55)	186 (50)	93 (67)	509	0.001
MMSE total age and education corrected scores mean (SD)	25 (4)	27 (2)	20 (3)	525	<0.001
MMSE orientation	9 (1)	10 (1)	8 (2)		<0.001
<i>n</i> % task not completed	239 (45)	117 (31)	128 (83)		
MMSE registration	3 (0)	3 (0)	3 (0)		<0.001
<i>n</i> % task not completed	27 (5)	11 (3)	15 (10)		
MMSE attention	3 (2)	4 (1)	2 (1)		<0.001
<i>n</i> % task not completed	277 (53)	137 (36)	139 (96)		
MMSE recall	2 (1)	2 (1)	1 (1)		<0.001
<i>n</i> % task not completed	378 (72)	251 (66)	126 (87)		
MMSE language and copying	8 (2)	8 (1)	6 (2)		<0.001
<i>n</i> % task not completed	289 (55)	157 (41)	131 (90)		

Percentages are rounded. Data are presented as numbers (with percentages) or means (standard deviation, SD), where appropriate. *n* represents the number of patients with variable recorded which were analyzed for each item. Higher education defined as more than 9 years of formal education. Depressive symptoms measured by Yesavage test >5. Dependency in daily living activities measured by Barthel test (total <20/ severe 21–60/ moderate 61–90/slight 91–99 /independence: 100. Social support by The Duke-UNC Functional Social Support Questionnaire (FSSQ), weak social support scores < 32. Family dysfunction by APGAR index < 7; frailty when Barber self-administer questionnaire above 2 (see text) MMSE: mini-mental state examination (Folstein [14]) corrected by age and education (Blesa [15]); cognitive impairment scores ≤24

The MMSE measures general cognitive functioning, in our study all the sub-items were lower in patients in the advanced functional class, with the exception of registration, which is the ability to acquire the information in the first place, and refers to short-term memory, more influenced by unstable organic conditions [40], and are preserved in many cognitively impaired subjects.

Clinical markers

We observed that in heart failure patients, ischemic aetiology was linked to CI. In a recent study, lower recall scores in cognitive tests, and cerebral grey matter loss in magnetic resonance images, were reported in patients with ischemic heart disease compared to non-ischemic ones [41]. Mild cerebral ischemia/hypoxia resulting from chronic heart failure could augment the ischemic effect and cause synaptic dysfunction, as recently reported [42]. Hypoperfusion could be an explanation although further research is needed to confirm this possibility.

In concurrence with previous research we found other factors directly linked to heart failure, as such

as NHYA advanced class, and Nt proBNP [43]. The relationships were not, however, sustained in a multivariate model. LVEF was not related to CI.

Hypoalbuminemia, previously considered a mortality predictor following myocardial infarction [44], has also been reported to be predictive of 1 year mortality among heart failure patients [45]. Classically linked to frailty, in our sample, albumin levels appeared to be related to CI. We found a cutoff of 3.5 meaningful, as levels < 3.5 were more likely associated to CI. This effect persisted after controlling for renal function and was sustained in a regression model.

In our sample, patients under beta blocker treatment showed less CI after adjusting for functional class, and the effect was maintained after adjusting for multiple factors in a regression model. In the 1990s beta-blocker treatment was associated to cognitive impairment [46, 47]. Nevertheless, recent experimental studies have suggested a protective effect [48]. Such an effect was also observed in a retrospective study of hypertensive patients treated with beta blockers [49] versus other drugs.

Table 4 Multivariable regression model¹ considering all significative variables (enter)

	Clinical variables Model 1		Psychosocial variables Model 2		Clinical and functional Model 3	
	OR (95 % CI)	p value	OR (95 % CI)	p value	OR (95 % CI)	p value
Gender (women)	2.98 (1.85–4.82)	<0.001			2.77 (1.75–4.39)	<0.001
Ischemic aetiology	1.90 (1.16–3.08)	0.010			1.99 (1.25–3.17)	0.004
Cerebrovascular disease	1.76 (0.94–3.30)	0.079				
Peripheral Arterial disease	1.57 (0.91–2.73)	0.105				
DM	1.15 (0.74–1.79)	0.545				
Heart rate >70	1.44 (0.91–2.27)	0.118				
Albumin > 3.5	0.56 (0.33–0.95)	0.030			0.59 (0.351–0.99)	0.048
eGFR	1.01 (0.64–1.58)	0.965				
Nt-ProBNP	1.00 (0.63–1.59)	0.990				
Betablockers	0.33 (0.16–0.69)	0.003			0.36 (0.17–0.76)	0.007
Social support			0.83 (0.36–1.94)	0.668		
Frailty			1.58 (1.02–2.46)	0.040	1.58 (0.99–2.50)	0.050
Family dysfunction			1.02 (0.52–1.99)	0.964		
Depressive symptoms			1.72 (0.82–3.63)	0.156		
Dependency			1.65 (1.08–0.53)	0.020	1.30 (0.83–2.05)	0.255

Cognitive impairment defined by MMSE age and education corrected scores
 DM: Diabetes Mellitus. eGFR: estimated glomerular filtration rate. Nt-proBNP: N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide. Social support measured by The Duke-UNC Functional Social Support Questionnaire (FSSQ); lack of social support scores < 32. Frailty when Barber questionnaire above 2 (see text). Family dysfunction when APGAR index < 7. Depressive symptoms measured by Yesavage test > 5. Dependency in daily living activities measured by Barthel test < 90. MMSE age and education corrected scores. OR: odds ratio. CI: confidence interval. Hosmer-Lemeshow chi-square test: Model 1 $p = 0.411$; Model 2 $p = 0.766$; Model 3 $p = 0.713$. Nagelkerke R Square: Model 1: $R^2 = 0.154$; Model 2: $R^2 = 0.052$; Model 3: $R^2 = 0.150$

Gender and education

We observed that CI was more frequent in women, who also were less educated. In the Women's Health Initiative Study [50], self-reported cardiovascular disease was well documented as a factor that incremented the risk of cognitive decline in postmenopausal women, particularly in those with myocardial infarction and vascular disease (HR 2.10; 95 % CI: 1.40–3.15), whereas no association was found with self-reported heart failure. Heart failure of ischemic origin was associated to cognitive impairment in women in our study. Further research in women is needed to explore this relationship.

Co-morbidities

Co-morbidities, including cerebrovascular and peripheral arterial disease [51], must be taken in account in CHF as they have been associated with CI and influence avoidable hospitalization and mortality [52]. A global assessment in CHF patients with co-morbidities illness has been suggested [12]. We found diabetes and peripheral vascular disease to be associated with CI, as previously described [53, 54].

Psychosocial factors

Our study is aimed at both clinical and psychosocial factors and we identified some that require a global evaluation focused on practice. The identified psychosocial factors included increased patient autonomy

(dependency level, self-reported frailty, and need of a caregiver) which was associated with less CI. In addition, social support is positively related to medication compliance [22–24]. In our sample, as previously described in Mediterranean countries [55], almost all the patients had a self-perception of having a healthy social network and satisfactory family function.

Depressive symptoms almost reached signification. Depression was associated with poorer performance on multiple cognitive domains in heart failure in a recent study [53].

Functional limitation has emerged as a predictive value in patients with mild CHF. [56] An elevated relationship between frailty and mortality at 12 months follow-up has been found using the Barthel test, the Yesavage depressive symptoms tests and a geriatric exam [56]. We found a link between self-reported frailty and cognitive function. Frailty and heart failure would share a consistent correlation with some inflammatory biomarkers such as interleukin-6 and C-reactive protein [57]. While there is a lack of consensus on the definition of frailty, assessing it could help tailoring treatment in selected patients. Short screening instruments such as Barber tests could be easy to use in clinical practice. We observed that self-reported frailty remained a stable predictor of cognitive impairment in CHF patients after adjusting for clinical variables.

Strengths and limitations

The strengths of this study include the wide sample used, the detailed characterization of the profiled patients, and the multi-dimensional assessment including both clinical and psychosocial factors. Our study has some limitations. Its cross-sectional design implies that conclusions should be confirmed through relevant prospective cohort studies. In addition, from those invited to participate, 122 patients had an incomplete evaluation and were excluded. The excluded participants may well have had worse outcomes or have been more impaired as they were in more advanced functional class, resulting in higher figures in our population than reported. Moreover, education was only recorded in 525 patients in a way that could be later analyzed. The unregistered patients lacking education could be also have been more impaired or have had worse CHF markers. It might not be possible, therefore, to extrapolate our results to patients with other education levels. Furthermore, our sample only included Spanish patients so the results may not be applicable to populations from other regions and ethnic groups.

Conclusions

The observed prevalence of cognitive impairment using MMSE corrected scores was 27.6 %. Screening should focus specially on patients with low albumin levels, frailty, or heart failure of ischemic aetiology, and women in particular. We believe that integrated care improves results in heart failure management and facilitates patient monitoring focused on enhancing quality of life. Almost one in three patients resulted impaired, that justifies the screening in CHF patients as MMSE is a feasible screening instrument, easy to administer on routine settings. Identifying related factors facilitates the selection of patients in which screening would be especially helpful.

Acknowledgments

We appreciate the help of the Primary Healthcare Division of Barcelona (Institut Català de la Salut) in the development of the study. We thank to Aida Cuenca Royo and Paula Martínez Bel who collected part of the sample.

Availability of data and materials

The data is available upon request from the authors.

Authors' contributions

JC, MJG, GS, JV participated in the study conception and design. JC, MJG, JV, GS, CE, SQ, MC, JPC, and JB participated in the analysis and interpretation of data. MJG and JC participated in the drafting of the manuscript. Critically revising the manuscript for important intellectual content and providing final approval for the manuscript to be submitted was a collective task participating JC, MJG, JV, GS, CE, SQ, MC, JPC, and JB. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests in this work.

Consent for publication

Not applicable.

Ethical approval and consent to participate

The study protocol was approved by the local committee of ethics for clinical research (Comité Ético de Investigación Clínica del Instituto Municipal de Asistencia Sanitaria (CEIC-IMAS-IMIM Hospital del Mar Medical Research Institute N°: 2004/1788/I)) and all patients gave written informed consent after recruitment.

Author details

¹Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. ²Neurofunctionality of Brain and Language Group, Neurosciences Research Programme, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain. ³Grup de recerca biomèdica en malalties del cor GREC (Heart Diseases Biomedical Research Group), IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), 88, Doctor Aiguader, 08003 Barcelona, Spain. ⁴San Martín Primary Care Center, Barcelona, Spain. ⁵Jordi Gol University Institute for Research Primary Healthcare, Barcelona, Spain.

Received: 21 January 2016 Accepted: 19 August 2016

Published online: 30 August 2016

References

- Cameron J, Ski CF, Thompson DR. Cognitive impairment in chronic heart failure and the need for screening. *Am J Cardiol*. 2011;107:1547-8.
- Athilingam P, D'August RF, Miller L, Chen L. Cognitive profile in persons with systolic and diastolic heart failure. *Congest Heart Fail*. 2013;19:44-50.
- Dodson JA, Truong TT, Towle VR, Kenis G, Chaudhry SI. Cognitive impairment in older adults with heart failure: prevalence, documentation, and impact on outcomes. *Am J Med*. 2013;126:120.
- Hawkins MA, Gathright EC, Gunstad J, et al. The MoCA and MMSE as screeners for cognitive impairment in a heart failure population: a study with comprehensive neuropsychological testing. *Heart Lung*. 2014;43:462-8.
- Jurgens CY, Faulkner KM, Lee CS. Phenotypic profiling of cognitive impairment risk among patients with heart failure: a literature review of the usefulness of cardiac-related variables. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2013;12:109-31.
- Tripodiadis FK, Skoumalis J. Prevalence and importance of comorbidities in patients with heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2012;9:354-62.
- van den Hurk K, Reijmer YD, van den Berg E, et al. Heart failure and cognitive function in the general population: the Hoorn Study. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:1362-9.
- González Moneo MJ, Escrivá FR, Virvolyes RE, Espel MC, Davins MJ, Borrell MM. Estimation of the prevalence of cognitive impairment according to the test used. *Aten Primaria*. 1997;20:173-9.
- Bauer L, Pozehl B, Hertzog M, Johnson J, Zimmerman L, Filipi M. A brief neuropsychological battery for use in the chronic heart failure population. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2012;11:273-30.
- Vogels RL, Oosterman JM, Van HB, et al. Profile of cognitive impairment in chronic heart failure. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:1764-70.
- Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40:922-35.
- Comin-Colet J, Verdu-Rotellar JM, Vela E, et al. Efficacy of an integrated hospital-primary care program for heart failure: a population-based analysis of 56,742 patients. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:283-93.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:803-69.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:129-138.
- Blesa R, Pujol M, Aguilar M, et al. Clinical validity of the 'mini-mental state' for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*. 2001;39:1150-7.
- Cameron J, Worrall-Carter L, Page K, Stewart S, Ski CF. Screening for mild cognitive impairment in patients with heart failure: Montreal cognitive assessment versus mini mental state exam. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2013;12:257-60.
- National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Dementia: a NICE-SCIE Guideline on Supporting People With Dementia and Their Carers in Health and Social Care. Leicester: NICE Guidelines; 2011.

18. Cabanero-Martinez MJ, Cabrero-García J, Richart-Martinez M, Muñoz-Mendoza CL. The Spanish versions of the Barthel index (BI) and the Katz index (KI) of activities of daily living (ADL): a structured review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49:e77–84.
19. Delgado ALJ. Validez y fiabilidad del cuestionario de función familiar Aparar-familiar. *Aten Primaria*. 1996;18:289–95.
20. Ramos Breve JA, Montejo Iglesias ML, Lafuente LR, Ponce De Leon HC, Moreno SA. Validation of the Geriatric Depression Screening Scale. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1991;19:174–7.
21. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982;17:37–49.
22. Graven LJ, Grant JS. Social support and self-care behaviors in individuals with heart failure: an integrative review. *Int J Nurs Stud*. 2014;51:320–33.
23. Hajduk AM, Lemon SC, McManus DD, et al. Cognitive impairment and self-care in heart failure. *Clin Epidemiol*. 2013;5:407–16.
24. Maeda U, Shen BJ, Schwarz ER, Farrell KA, Mallon S. Self-efficacy mediates the associations of social support and depression with treatment adherence in heart failure patients. *Int J Behav Med*. 2013;20:88–96.
25. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:60–9.
26. Broadhead WE, Gehlbach SH, De Gruy FV, Kaplan BH. The Duke-UNC Functional Social Support Questionnaire: Measurement of social support in family medicine patients. *Med Care*. 1988;26:709–23.
27. Barber JH, Wallis JB, McKeating E. A postal screening questionnaire in preventive geriatric care. *J R Coll Gen Pract*. 1980;30:49–51.
28. Lanzgoitia A, Lanzgoitia I. Adaptación en nuestro medio de una encuesta para la detección de ancianos con riesgo de dependencia. *Rev Gerontol*. 1996;6:224–31.
29. De Vries NM, Staal JB, Van Ravensberg CD, Hobbelen JS, Olde Rikkert MG, Nijhuis-van der Sanden MW. Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2011;10:104–14.
30. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose? findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I (f) inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1938–45.
31. Graham S, Ye S, Qian M, et al. Cognitive function in ambulatory patients with systolic heart failure: insights from the warfarin versus aspirin in reduced cardiac ejection fraction (WARCEF) trial. *PLoS ONE*. 2014;9, e113447.
32. Lees R, Selvarajah J, Fenton C, et al. Test accuracy of cognitive screening tests for diagnosis of dementia and multidomain cognitive impairment in stroke. *Stroke*. 2014;45:3008–18.
33. Zhou Y, Ortiz F, Nunez C, et al. Use of the MoCA in Detecting Early Alzheimer's Disease in a Spanish-Speaking Population with Varied Levels of Education. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2015;5:85–95.
34. Hanon O, Vidal JS, De GP, et al. Prevalence of memory disorders in ambulatory patients aged ≥ 70 years with chronic heart failure (from the EFICARE study). *Am J Cardiol*. 2014;113:1205–10.
35. Chaudhry SI, McAvay G, Chen S, et al. Risk factors for hospital admission among older persons with newly diagnosed heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:635–42.
36. Ganguli M, Fu B, Snitz BE, Hughes TF, Chang CC. Mild cognitive impairment: incidence and vascular risk factors in a population-based cohort. *Neurology*. 2013;80:2112–20.
37. Davis KK, Allen JK. Identifying cognitive impairment in heart failure: a review of screening measures. *Heart Lung*. 2013;42:92–7.
38. Hajduk AM, Kiefe CL, Person SD, Gore JG, Saczynski JS. Cognitive change in heart failure: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:451–60.
39. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56:1133–42.
40. Arslanian-Engoren C, Giordani BJ, Alqase D, Schuh A, Lee C, Moser DK. Cognitive dysfunction in older adults hospitalized for acute heart failure. *J Card Fail*. 2014;20:669–78.
41. Almeida DP, Garrido GJ, Beer C, Lautenschlager NT, Arnolda L, Flicker L. Cognitive and brain changes associated with ischaemic heart disease and heart failure. *Eur Heart J*. 2012;33:1769–76.
42. Hofmeijer J, Mulder AT, Farinha AC, Van Putten MJ, Le FJ. Mild hypoxia affects synaptic connectivity in cultured neuronal networks. *Brain Res*. 2014;1557:180–9.
43. Kerola T, Nieminen T, Hartikainen S, Sulkava R, Vuolteenaho O, Kettunen R. B-type natriuretic peptide as a predictor of declining cognitive function and dementia—a cohort study of an elderly general population with a 5-year follow-up. *Ann Med*. 2010;42:207–15.
44. Azab B, Bibawy J, Harris K, et al. Value of albumin-globulin ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST elevation myocardial infarction. *Angiology*. 2013;64:137–45.
45. Uthamalingam S, Kandala J, Daley M, et al. Serum albumin and mortality in acutely decompensated heart failure. *Am Heart J*. 2010;160:1149–55.
46. Rogers TK, Bowman CE. Cognitive impairment associated with beta-blockade in the elderly. *Postgrad Med J*. 1990;66:1050–2.
47. Solomon S, Hotchkiss E, Saravay SM, Bayer C, Ramsey P, Blum RS. Impairment of memory function by antihypertensive medication. *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40:1109–12.
48. Kumar A, Dogra S. Neuroprotective effect of carvedilol, an adrenergic antagonist against colchicine induced cognitive impairment and oxidative damage in rat. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009;92:25–31.
49. Wagner G, Icks A, Abholz HH, Schroder-Bernhardt D, Rathmann W, Kostev K. Antihypertensive treatment and risk of dementia: a retrospective database study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012;50:195–201.
50. Haring B, Leng X, Robinson J, et al. Cardiovascular disease and cognitive decline in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Memory Study. *J Am Heart Assoc*. 2013;2, e000369.
51. Zuccala G, Marzetti E, Cesari M, et al. Correlates of cognitive impairment among patients with heart failure: results of a multicenter survey. *Am J Med*. 2005;118:496–502.
52. Ottenbacher KJ, Karmarkar A, Graham JE, et al. Thirty-day hospital readmission following discharge from postacute rehabilitation in fee-for-service Medicare patients. *JAMA*. 2014;311:604–14.
53. Hawkins MA, Dalansky MA, Schaefer JT, et al. Cognitive Function in Heart Failure Is Associated With Nonsomatic Symptoms of Depression But Not Somatic Symptoms. *J Cardiovasc Nurs*. 2015;30:E9–E17.
54. Newman AB, Fitzpatrick AL, Lopez O, et al. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1101–7.
55. Carpenter I, Gambassi G, Topinkova E, et al. Community care in Europe. The Aged in Home Care project (AdHOC). *Ageing Clin Exp Res*. 2004;16:259–69.
56. Kono Y, Yamada S, Iwatsu K, et al. Predictive value of functional limitation for disease severity in patients with mild chronic heart failure. *J Cardiol*. 2012;60:411–5.
57. Afzal J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2009;103:1616–21.

Segundo artículo

Coma M, González-Moneo MJ, Enjuanes C, Velázquez PP, Espargaró DB, Pérez BA, Tajés M, Garcia-Elias A, Farré N, Sánchez-Benavides G, Martí-Almor J, Comin-Colet J, Benito B.

Effect of Permanent Atrial Fibrillation on Cognitive Function in Patients With Chronic Heart Failure.

Am J Cardiol. 2016 Jan 15; 117(2):233-9.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26686573>

Resumen del segundo artículo

Antecedentes: el deterioro cognitivo se asocia a una menor adherencia al tratamiento y mayores índices de readmisión y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Estudios previos sugieren que la fibrilación auricular podría afectar la función cognitiva. Este estudio buscó evaluar la asociación entre la fibrilación auricular permanente y el deterioro cognitivo en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Métodos: Se evaluó la función cognitiva en 881 pacientes con insuficiencia cardíaca estable (73-11 años, 44% mujeres, 48% con fracción de eyección preservada) mediante el Mini-Mental State Examination (n 876) y, dado su escasa influencia por la escolaridad, se administró además el Pfeiffer Short Portable Mental Status Questionnaire (n =848). El deterioro cognitivo se definió como una puntuación de Mini-Mental State Examination <24 o una puntuación del Short Portable Mental Status Questionnaire > 2 errores. Se utilizó la regresión logística binaria para analizar la asociación independiente entre la fibrilación auricular permanente y el deterioro cognitivo. Se clasificó el resultado según las directrices de los tests empleados en deterioro cognitivo leve, moderado, o grave.

Resultados Un total de 295 pacientes (33,5%) presentaron deterioro cognitivo, en 5,1% de los casos moderado / grave. Se encontró con más frecuencia cualquier grado de deterioro cognitivo en los pacientes con fibrilación auricular permanente que en los pacientes con insuficiencia cardíaca sin fibrilación auricular (43% vs 31%). Los pacientes con fibrilación auricular permanente presentaron con más frecuencia insuficiencia cardíaca moderada / grave (8% vs 5%). En el análisis multivariado, el deterioro cognitivo se asoció con la fibrilación auricular permanente (odds ratio 1.54, 95% C.I. 1.05 a 2.28), también se relacionó con la edad avanzada, la diabetes mellitus, el género femenino, la enfermedad renal crónica, la existencia de accidente cerebrovascular previo, la clase funcional III / IV de la Nueva York Heart Association, y la presión arterial sistólica baja. No se encontró interacción entre fibrilación auricular y deterioro cognitivo al comparar pacientes con fracción de eyección reducida y preservada.

Conclusión: la presencia de la fibrilación auricular permanente se asocia independientemente con deterioro cognitivo en pacientes con insuficiencia cardíaca, tanto en pacientes con fracción de eyección reducida como preservada. Dado el impacto clínico del deterioro cognitivo en la población con insuficiencia cardíaca, la evaluación activa de la función cognitiva está particularmente justificada en pacientes con insuficiencia cardíaca con fibrilación auricular permanente.

DISCUSIÓN

La prevalencia encontrada con MMSE fue del 27,6% en la primera muestra y del 28,4% en la segunda muestra, ascendiendo al 33,5% cuando añadimos el deterioro cognitivo medido mediante SPMQ. Estas cifras suponen una prevalencia superior a la encontrada en nuestro medio en población general, que fue de un 19% en un estudio poblacional tras ajustar por edad y escolaridad.(28). Conjuntamente, el deterioro cognitivo encontrado en pacientes con IC afecta alrededor de uno de cada tres pacientes estudiados. El deterioro cognitivo fue más frecuente en clase funcional avanzada, aunque se presentó en todas las clases funcionales, siendo ya relevante en clases iniciales y aumentando progresivamente según avanza la clase funcional, como ha sido previamente descrito(109). La existencia de FA permanente se asoció a deterioro cognitivo con una odds ratio de 1,54 (CI 95% 1,05, 2.28)

Encontramos factores clínicos y psicosociales asociados a deterioro cognitivo en IC. El género femenino, la etiología isquémica, los niveles bajos de albúmina y el tratamiento con betabloqueantes se asociaron con el deterioro cognitivo. También el riesgo de fragilidad se relacionó con deterioro cognitivo en IC. En el segundo estudio se determinó el riesgo de deterioro cognitivo relacionado con la fibrilación auricular permanente, y además se encontró relación con diversos factores clínicos como la diabetes, el género femenino, el antecedente de ictus, y la enfermedad renal crónica, mientras que la variable hipotensión rozó la significación estadística(12;98).

Para el despistaje de deterioro cognitivo hemos utilizado el MMSE validado en nuestro medio corregido por edad y escolaridad. Tanto el MMSE como el MOCA se han recomendado para el cribado de deterioro en IC. Recientemente se ha utilizado el MOCA test para el cribado de deterioro cognitivo en pacientes con IC en lugar del MMSE argumentando que el MMSE no es suficientemente sensible. En esta línea, en un meta-análisis reciente, Cameron(15), incluyó 8 estudios que contrastaban test de cribado con baterías neuropsicológicas en pacientes con IC estable. Se definió el deterioro cognitivo de forma psicométrica, como la desviación de 1,5 desviaciones estándar respecto a la población de referencia, y se halló una sensibilidad de tan solo el 26%, con una alta especificidad, del 95%, para la detección de deterioro cognitivo mediante el MMSE.

Sin embargo, la población de estos estudios era altamente escolarizada y el MMSE se aplicó sin corregir por edad y escolaridad. En los cinco estudios que analiza el metaanálisis, la escolaridad oscila entre los 8,3 años en el estudio de Mapelli(54) en un grupo de pacientes candidatos a trasplante cardíaco, y 13 años en los dos estudios de Pressler(52;112) en 249 pacientes con una media de edad relativamente joven, de 63, en los que la media de puntuaciones del MMSE fue de 27 puntos en ambos grupos, resultando poco discriminativo. Aún más jóvenes eran los 55 pacientes del estudio de Steinberg, con una media de edad de 55 años. Por tanto, en siete de los 8 estudios incluidos en el metaanálisis, el MMSE presentó un efecto “techo” previsible, por lo que las conclusiones serían aplicables a poblaciones similares, y no generalizables en otros grupos etarios o con escolaridad diversa.

Hawkins et al compararon MOCA y MMSE con una batería neuropsicológica en 106 pacientes con IC y función ventricular deprimida, de media de edad de 68,2 años y más de 8 años de escolaridad.(24). Encontraron una sensibilidad adecuada para ambos test (64–70 %) aunque en términos de especificidad el MMSE fue ligeramente superior al MOCA (70 % vs. 64 %, respectivamente). Esta diferencia en la especificidad ya había sido destacado por Lees et al.(113) en pacientes con deterioro cognitivo de origen vascular.

Las características de los subapartados de MOCA, que incluyen exigentes y complejas tareas ejecutivas, hacen que sea más propenso a falsos positivos cuando se trata de detectar el deterioro cognitivo en personas con baja escolaridad, haciendo necesario ajustes extremos (hasta 4 puntos se han propuesto recientemente en individuos de habla hispana (37).

Por todo lo anteriormente indicado, elegimos el MMSE, de los dos test propuestos por la Sociedad Europea de Cardiología, como más adecuado al perfil educativo de la muestra de pacientes, mayoritariamente mayores y con estudios primarios. Se empleó la validación del MMSE al español ajustado por edad y escolaridad ya que además de una adecuada validez interna también contaba con una excelente validez externa, ya que fue validado en nuestra zona.

La prevalencia de deterioro cognitivo encontrada es coherente con otros estudios publicados.

El deterioro cognitivo ha sido reportado en pacientes con insuficiencia cardíaca desde hace tres décadas. En 1995, Borstein(114) aplicó una extensa batería neuropsicológica a 62 pacientes con estadio avanzado de insuficiencia cardíaca encontrando un 50% de deterioro cognitivo, que era menor en el pequeño grupo de 7 pacientes tras el trasplante. Guo(115) estudió en 1997 más de 1000 mujeres y 319 hombres con una media de edad de 85 años y cifras bajas de tensión arterial y encontró una relación con la insuficiencia cardíaca y peores puntuaciones de MMSE. Encontró deterioro cognitivo en un 30% de los sujetos y un 17.9% presentaba al menos limitaciones en una actividad de la vida diaria mediat según el índice de Katz.

La prevalencia encontrada con MMSE es inferior al 31% encontrado por Debette(31) en una muestra pequeña de 83 pacientes ingresados con fracción de eyección deprimida o el 46,8% encontrado por Dodson(23) en 282 pacientes de edad avanzada hospitalizados por descompensación cardíaca IC utilizando el MMSE. También difiere de la cifra encontrada por Gure, en este caso se utilizó una versión modificada de MMSE para uso telefónico, y el diagnóstico de IC fue el autoreferido por los pacientes. De las 6.189 personas contactadas se analizaron datos de 707 mayores de 67 años que refirieron tener IC; la prevalencia encontrada fue alta, de un 40%, de ellos 24% tenían deterioro cognitivo leve.(30)

A pesar de tener en cuenta la variabilidad de la prevalencia según el test utilizado, llama la atención la prevalencia encontrada en el EFICARE(29) utilizando el MIS en 912 pacientes ambulatorios con fracción de eyección deprimida. La prevalencia fue elevada, del 46%, sin embargo el MIS es un instrumento de cribado monodominio, tan solo mide trastornos de memoria, que sobre todo en cuanto a memoria episódica se refiere, forman el núcleo cognitivo esencial de la Enfermedad de Alzheimer(116).

En el segundo estudio utilizamos dos test multidominio que miden rendimiento cognitivo global, MMSE y SPMQ, encontrando lógicamente diferencias en la prevalencia. En este sentido el SPMQ se ha utilizado ampliamente en atención primaria y estudios poblacionales, dada la escasa influencia de variables socioculturales. Ha sido utilizado en numerosas ocasiones para cribado poblacional de deterioro cognitivo, como en el Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly (EPSE), estudio prospectivo en 14,000 personas mayores de 65 años pertenecientes a cuatro poblaciones diferentes evaluadas anualmente. Múltiples trabajos se han publicado derivados de este estudio, por ejemplo en una publicación reciente se encontró relación entre deterioro cognitivo medido por tres errores o más en el SPMQ en las cohortes 1981–1987 y 1985–1992 del EPSE y un riesgo de 1,85 de aparición de dependencia

permanente o severa en mayores de 70 años (117). En nuestro ámbito, el SPMQ fue utilizado junto a una batería neurocognitiva en 1540 habitantes de Leganés demostrando que la memoria y la orientación eran los ítem más determinantes a la hora de explicar déficit en las actividades de la vida diaria(118). Los autores incluso proponen utilizar tan sólo algunos ítems del test en futuros estudios poblacionales(50). En nuestro estudio un 15,7% de pacientes tuvo más de 2 errores en el test cognitivo. Una posible explicación de la diferencia de prevalencia se encuentra en la alta especificidad pero baja sensibilidad del SPMQ. Por ejemplo, Erkinjuntti et al (119) describen una sensibilidad del SPMSQ de 86.2% y 99.0%, respectivamente, en pacientes ancianos de la comunidad utilizando un punto de corte de 3 errores o más. Fillenbaum encuentra una sensibilidad aún más baja, de 55% , con una alta especificidad, de 96% en una muestra de 3210 personas mayores de 68 años en un subestudio de la cohorte EPESE(120). La sensibilidad y especificidad de SPMSQ fueron en la misma dirección (34.4% y 94.3%, respectivamente) en el estudio de Albert(121) en 3.811 mayores de 65 años. En nuestro medio, Martínez de la Iglesia publicó la validación del SPMSQ con una sensibilidad de 85,7% y una especificidad de 79,3% para el mismo punto de corte(46).

Determinar qué factores clínicos están asociados a deterioro cognitivo es importante para mejorar el manejo de estos pacientes y también para ofrecer información sobre sus posibles causas. En nuestro estudio hemos determinado factores relacionados con la IC , no tan solo clínicos, sino también del entorno social , de autonomía del paciente, como la necesidad de un cuidador, la fragilidad, la dependencia, y el estado civil; sociales como el apoyo familiar y la red social y anímicos como la depresión. Utilizamos escalas validadas en nuestro medio y en su mayoría ampliamente utilizadas por su facilidad de administración y validación en nuestro medio. Creemos que el abordaje del paciente con IC, debe ser global y multidisciplinar, teniendo en cuenta no solo aspectos clínicos sino también psicosociales, más cuanto que la población con IC cada vez es más añosa. Nuestro estudio facilita el manejo en la práctica con la identificación de aquellos pacientes tributarios de una actuación intensificada.

Discusión del primer estudio

La cardiopatía isquémica se ligó a mayor deterioro cognitivo, especialmente en mujeres, que también tenían menos formación académica. En el WHIMS (Women's Health Initiative Memory Study)(122) la existencia de enfermedades cardiovasculares aumentó el riesgo de deterioro cognitivo en las mujeres posmenopáusicas, en particular en aquellas con infarto de miocardio y enfermedad vascular (Hazard Ratio: 2,1 para ictus [IC del 95%: 1,40 a 3,15]).

La clase funcional avanzada se relacionó con la función cognitiva en la cohorte de Framingham (96), confirmándose posteriormente en otros estudios(31). Más recientemente se ha descrito deterioro cognitivo también en clases iniciales (16). Esto se confirma en nuestro estudio, donde la prevalencia de deterioro cognitivo aumentó progresivamente con la clase funcional, siendo comparativamente mayor en clases funcionales elevadas III, IV de la NYHA pero presentándose también en fases iniciales.

Se ha sugerido que la fracción de eyección, el estadio funcional, el BNP y las cifras bajas de tensión serían marcadores de deterioro cognitivo en IC(16;25;108).

En nuestro estudio, como en otros estudios poblacionales, más que con las cifras bajas de tensión sistólica o de fracción de eyección directamente, el deterioro cognitivo se ha relacionado con la clase funcional de la New York Heart Association. En este sentido, Cacciatore(123) analizó deterioro cognitivo en 1339 pacientes con insuficiencia cardíaca, encontrando una relación entre las cifras bajas de tensión arterial sistólica y el deterioro cognitivo en mayores de 65 años con IC. Otros autores no han confirmado estos resultados. Pressler(52) comparó el estado cognitivo de 249 pacientes con respecto a 63 voluntarios sanos y 102 pacientes con otras patologías, sin encontrar relación entre la hipertensión arterial preexistente y el deterioro cognitivo en los pacientes afectados con IC, sin embargo la clase funcional avanzada sí se vio relacionada. Así mismo, el estudio Warcef(59) analizó el estado cognitivo en 2043 pacientes estables en un estudio retrospectivo sin encontrar relación entre las puntuaciones del MMSE y la clase funcional, las cifras de tensión arterial sistólica o la fracción de eyección.

En cuanto a los betabloqueantes, en nuestra muestra, los pacientes en tratamiento con beta bloqueantes mostraron menos deterioro cognitivo incluso después de ajustar por clase funcional, y el efecto se mantuvo tras incluir múltiples factores posiblemente relacionados en un modelo de regresión. Curiosamente en la década de los 90 los beta

bloqueantes habían sido asociados a deterioro cognitivo(124;125). Sin embargo, estudios experimentales recientes han sugerido un efecto protector(126). Tal efecto también fue observado en un estudio retrospectivo comparativo en pacientes tratados con bloqueadores beta(127) versus los tratados con otros fármacos antihipertensivos.

Desde una visión integral hemos incluido factores psicosociales junto con los factores clínicos más relevantes. Esta relación está poco estudiada, aunque un estudio en pacientes con IC ya había relacionado el pronóstico con la limitación funcional medida mediante un test de Actividades de la Vida Diaria.(128) Hay que subrayar que la fragilidad es un factor de peso relacionado con el deterioro cognitivo en nuestro estudio con un odds ratio de 1,58 (95%IC 1,02, 2,46) y esta relación se mantiene estable tras introducir en el modelo de regresión el resto de variables clínicas y psicosociales. En esta línea, Formiga ya había descrito un aumento de mortalidad en pacientes con IC y limitación funcional de las actividades de la vida diaria(33).

Hipotéticamente, la fragilidad y la insuficiencia cardíaca compartirían la relación con algunos biomarcadores inflamatorios como la interleucina-6 y la proteína C reactiva(67). Las cifras bajas de albúmina son así mismo un marcador de fragilidad. La hipoalbuminemia se ha descrito como predictor de mortalidad al año en pacientes con IC(129). En nuestro estudio la hipoalbuminemia se relacionó con mayor probabilidad de deterioro cognitivo con un punto de corte de 3.5 gr/dL, tras controlar por función renal en un modelo de regresión.

Discusión del segundo estudio

Este estudio es el primero en mostrar una asociación independiente entre la presencia de fibrilación auricular permanente y deterioro cognitivo en pacientes con IC estable, que parece ser igualmente relevante tanto en las subpoblaciones con fracción de eyección deprimida como preservada. Algún estudio previo había encontrado una relación del deterioro cognitivo con la fibrilación auricular permanente en población general, en concreto Kalantarian(85) describe un incremento de riesgo de 1.4 en individuos con fibrilación auricular respecto personas sin arritmia, en un metaanálisis publicado en 2013 que agrupa 21 artículos descriptivos para valorar el riesgo de deterioro cognitivo y demencia. Anteriormente, un estudio prospectivo en 553 pacientes ancianos seguidos durante 9 años encontró relación entre fibrilación auricular e ictus, pero no con mayor incidencia de demencia en el estudio anatomopatológico post-mortem(130). Recientemente, Alosco(86) describió la relación entre fibrilación auricular y deterioro cognitivo en una pequeña muestra de 60 pacientes con insuficiencia cardíaca; encontrando relación entre el flujo sanguíneo cerebral disminuido medido mediante eco-doppler transcraneal y el deterioro cognitivo en ciertos dominios, en concreto la función atencional-ejecutiva, el lenguaje y la memoria.

En este sentido, es particularmente relevante la asociación de deterioro cognitivo y fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca encontrada en nuestro estudio.

Es importante destacar que esta asociación se mantiene significativa con independencia de la presencia de otros factores tales como antecedentes de ictus y la puntuación en la escala CHA2DS2-Vasc (en inglés, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75 [doble], diabetes, ictus [doble], enfermedad vascular y sexo femenino). Nuestro estudio permite establecer una asociación independiente entre la fibrilación auricular permanente y el deterioro cognitivo en la población con IC, con una OR de 1,54, y por lo tanto, sugiere que la presencia de fibrilación auricular aumenta el riesgo de deterioro cognitivo en los pacientes con IC, incrementando el riesgo que presentan estos pacientes. El impacto potencial de la prevención de la FA en el desarrollo de deterioro cognitivo en pacientes con IC queda por determinar.

LIMITACIONES

La limitación principal de la tesis es el diseño descriptivo transversal, que sólo permite hacer inferencias de asociación, no de causalidad. Por otra parte, los pacientes excluidos del estudio se analizaron comparativamente con los incluidos, encontrándose que estaban en un estadio funcional más avanzado, por lo que la prevalencia real de deterioro cognitivo podría ser incluso mayor, reafirmando la necesidad de cribado en estos pacientes.

De otro lado, no se efectuó un estudio minucioso del deterioro cognitivo mediante pruebas neuropsicológicas complejas, ni se realizó ningún análisis específico de la función ejecutiva o la velocidad de procesamiento, aunque utilizamos la prueba de cribado considerada Gold Standard para detección de deterioro cognitivo por las sociedades de Neurología y Cardiología, ya que en el diseño del estudio se priorizó la aplicabilidad de los resultados en la práctica clínica.

En el segundo estudio, sólo se incluyeron pacientes con FA permanente, por lo que no es posible extraer conclusiones sobre el efecto de otras formas de fibrilación auricular. Asimismo, aunque se registraron ictus previos, no se realizó tomografía computarizada cerebral u otras pruebas de imagen que podrían haber proporcionado información pormenorizada sobre el deterioro cognitivo de origen vascular.

El MMSE, como el resto de los test de cribado basados en habilidades educativas, no es específico para valorar personas con menos de 4 años de escolaridad, por lo que los pacientes iletrados fueron excluidos del análisis final del primer estudio, y nuestras conclusiones, por tanto, podrían no ser aplicables en este grupo de personas, como tampoco a otras poblaciones o grupos étnicos diversos.

LINEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

A la vista de los resultados y con objeto de aumentar su aplicabilidad sería oportuno analizar los datos recogidos al año para valorar cómo afectan las variables encontradas sobre el pronóstico vital, de hospitalización, y dependencia, y valorar la curva de declive de función cognitiva en los pacientes estudiados según parámetros de estabilidad clínica.

Igualmente en el futuro podría plantearse un estudio de intervención en pacientes con IC y deterioro cognitivo para valorar si el control de los factores clínicos relacionados con la IC mejora el rendimiento cognitivo. Una posible intervención sería determinar si el seguimiento estructurado de la IC mejora el rendimiento cognitivo en pacientes con criterios de riesgo de fragilidad y IC de origen isquémico. Este tipo de intervención multidisciplinar basada en un seguimiento estructurado ya se lleva a cabo en nuestra área en pacientes con IC y ha sido previamente publicado.

En este caso se enfocaría a incidir en los parámetros relacionados encontrados (de fragilidad, niveles de albúmina, la fibrilación auricular permanente, el tratamiento con betabloqueantes) comparando con la práctica clínica habitual. La variable final sería el deterioro cognitivo valorado por MMSE y SPMSQ al año, así como variables clínicas de seguimiento de IC, y de calidad de vida.

El reconocimiento del deterioro cognitivo en un paciente dado podría activar recursos con la finalidad de mejorar las tasas de supervivencia, calidad de vida y autonomía respecto al manejo de la insuficiencia cardíaca. Para mejorar el reconocimiento del deterioro cognitivo una posibilidad sería incluir la detección del deterioro cognitivo como parte del seguimiento integral del paciente con IC. Una intervención intensificada en cuanto a visitas de seguimiento, apoyo a la participación de la familia y el paciente en el fomento del autocuidado podría estar indicada en mujeres, con IC de etiología isquémica, y antecedentes de fragilidad, y su eficacia en el pronóstico del paciente, objeto de futuros estudios.

IMPORTANCIA Y APLICABILIDAD CLÍNICA DE LOS RESULTADOS

La tesis establece una cifra de prevalencia en nuestra población utilizando test validados y ajustados por edad y escolaridad, y podría relacionarse con la etiología isquémica, la fragilidad, el tratamiento con betabloqueantes, además del género, como factores relacionados con este deterioro. Así mismo establece una mayor frecuencia de deterioro cognitivo para los pacientes con fibrilación auricular y IC, tanto en función ventricular deprimida como preservada.

En la práctica diaria, casi uno de cada tres pacientes con IC tendrá además deterioro cognitivo.

El presente estudio facilita la identificación de factores tanto clínicos como psicosociales y de fragilidad relacionados que enfocan en la práctica a los pacientes en los que la detección del deterioro cognitivo será especialmente útil.

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de deterioro cognitivo en pacientes con insuficiencia cardiaca es mayor que en la población general, afectando casi uno de cada tres pacientes.
2. La insuficiencia cardiaca de etiología isquémica, el género femenino, los niveles de albúmina y la fragilidad se relacionan con el deterioro cognitivo en insuficiencia cardiaca.
3. La prevalencia de deterioro cognitivo es aún mayor en pacientes con insuficiencia cardiaca que además presentan fibrilación auricular permanente.
4. A la vista de estos resultados, el cribado sistemático de deterioro cognitivo en pacientes con insuficiencia cardiaca estaría indicado

BIBLIOGRAFIA

- (1) Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007 Sep;93(9):1137-46.
- (2) Gonzalez-Juanatey JR, Alegria EE, Bertomeu M, V, Conthe GP, de Santiago NA, Zsolt F, I. [Heart failure in outpatients: comorbidities and management by different specialists. The EPISERVE Study]. *Rev Esp Cardiol* 2008 Jun;61(6):611-9.
- (3) Anguita Sanchez M, Crespo Leiro MG, De Teresa Galván E, Jimenez N, Alonso Pulpón L, Muñiz Garcia J. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol* 2008 Oct 1;61(10):1041-9.
- (4) Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004 Sep;25(18):1614-9.
- (5) Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J* 1999 Mar;20(6):421-8.
- (6) Sayago-Silva I, Garcia-Lopez F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013 Aug;66(8):649-56.
- (7) European detailed mortality database. World Health Organization regional office for Europe. <http://datanew.euro.who.int/DMDBPHP5/ca.php?cy=ES> (2014)&agt=1&ag=0&sex=0. <http://datanew.euro.who.int> 2016 July 1
- (8) Rodriguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillon P. [Epidemiology of heart failure]. *Rev Esp Cardiol* 2004 Feb;57(2):163-70.
- (9) Instituto Nacional de Estadística. Salud. Encuesta de morbilidad hospitalaria, 2011. 2011. Ref Type: Online Source
- (10) Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo LM, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013 Jul;15(7):808-17.
- (11) Grubb NR, Simpson C, Fox KA. Memory function in patients with stable, moderate to severe cardiac failure. *Am Heart J* 2000 Jul;140(1):E1-E5.
- (12) Gottesman RF, Grega MA, Bailey MM, Zeger SL, Baumgartner WA, McKhann GM, et al. Association between hypotension, low ejection fraction and cognitive performance in cardiac patients. *Behav Neurol* 2010;22(1-2):63-71.
- (13) De GS, Scheurweghs L, Reynders I, Pelemans W, Droogne W, Van CJ, et al. Differences in psychosocial and behavioral profiles between heart failure patients admitted to cardiology and geriatric wards. *Eur J Heart Fail* 2003 Aug;5(4):557-67.
- (14) Qiu C, Winblad B, Marengoni A, Klarin I, Fastbom J, Fratiglioni L. Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2006 May 8;166(9):1003-8.
- (15) Cameron J, Kure CE, Pressler SJ, Ski CF, Clark AM, Thompson DR. Diagnostic Accuracy of Cognitive Screening Instruments in Heart Failure: A Systematic Review. *J Cardiovasc Nurs* 2016 Sep;31(5):412-24.
- (16) van den Hurk K, Reijmer YD, van den Berg E, Alsema M, Nijpels G, Kostense PJ, et al. Heart failure and cognitive function in the general population: the Hoorn Study. *Eur J Heart Fail* 2011 Dec;13(12):1362-9.
- (17) Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, Lorentz L, Looi JC, Wen W, et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology* 2004 Mar 23;62(6):912-9.
- (18) Garrett KD, Browndyke JN, Whelihan W, Paul RH, DiCarlo M, Moser DJ, et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment--no dementia: comparisons to patients at risk for cerebrovascular disease and vascular dementia. *Arch Clin Neuropsychol* 2004 Sep;19(6):745-57.

- (19) Nyenhuis DL, Gorelick PB, Geenen EJ, Smith CA, Gencheva E, Freels S, et al. The pattern of neuropsychological deficits in Vascular Cognitive Impairment-No Dementia (Vascular CIND). *Clin Neuropsychol* 2004 Feb;18(1):41-9.
- (20) Okonkwo OC, Cohen RA, Gunstad J, Tremont G, Alosco ML, Poppas A. Longitudinal trajectories of cognitive decline among older adults with cardiovascular disease. *Cerebrovasc Dis* 2010;30(4):362-73.
- (21) Vogels RL, Oosterman JM, van HB, Scheltens P, van der Flier WM, Schroeder-Tanka JM, et al. Profile of cognitive impairment in chronic heart failure. *J Am Geriatr Soc* 2007 Nov;55(11):1764-70.
- (22) Athilingam P, D'Aoust RF, Miller L, Chen L. Cognitive profile in persons with systolic and diastolic heart failure. *Congest Heart Fail* 2013 Jan;19(1):44-50.
- (23) Dodson JA, Truong TT, Towle VR, Kerins G, Chaudhry SI. Cognitive impairment in older adults with heart failure: prevalence, documentation, and impact on outcomes. *Am J Med* 2013 Feb;126(2):120-6.
- (24) Hawkins MA, Gathright EC, Gunstad J, Dolansky MA, Redle JD, Josephson R, et al. The MoCA and MMSE as screeners for cognitive impairment in a heart failure population: a study with comprehensive neuropsychological testing. *Heart Lung* 2014 Sep;43(5):462-8.
- (25) Jurgens CY, Faulkner KM, Lee CS. Phenotypic profiling of cognitive impairment risk among patients with heart failure: a literature review of the usefulness of cardiac-related variables. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2013 Apr;12(2):109-31.
- (26) Davis KK, Allen JK. Identifying cognitive impairment in heart failure: a review of screening measures. *Heart Lung* 2013 Mar;42(2):92-7.
- (27) Taylor J, Stott DJ. Chronic heart failure and cognitive impairment: co-existence of conditions or true association? *Eur J Heart Fail* 2002 Jan;4(1):7-9.
- (28) Rodriguez-Sanchez E, Mora-Simon S, Patino-Alonso MC, Garcia-Garcia R, Escribano-Hernandez A, Garcia-Ortiz L, et al. Prevalence of cognitive impairment in individuals aged over 65 in an urban area: DERIVA study. *BMC Neurol* 2011;11:147.
- (29) Hanon O, Vidal JS, de GP, Galinier M, Isnard R, Logeart D, et al. Prevalence of memory disorders in ambulatory patients aged ≥ 70 years with chronic heart failure (from the EFICARE study). *Am J Cardiol* 2014 Apr 1;113(7):1205-10.
- (30) Gure TR, Blaum CS, Giordani B, Koelling TM, Galecki A, Pressler SJ, et al. Prevalence of cognitive impairment in older adults with heart failure. *J Am Geriatr Soc* 2012 Sep;60(9):1724-9.
- (31) Debette S, Bauters C, Leys D, Lamblin N, Pasquier F, de GP. Prevalence and determinants of cognitive impairment in chronic heart failure patients. *Congest Heart Fail* 2007 Jul;13(4):205-8.
- (32) Pullicino PM, Wadley VG, McClure LA, Safford MM, Lazar RM, Klapholz M, et al. Factors contributing to global cognitive impairment in heart failure: results from a population-based cohort. *J Card Fail* 2008 May;14(4):290-5.
- (33) Formiga F, Chivite D, Sole A, Manito N, Ramon JM, Pujol R. Functional outcomes of elderly patients after the first hospital admission for decompensated heart failure (HF). A prospective study. *Arch Gerontol Geriatr* 2006 Sep;43(2):175-85.
- (34) Altimir S, Lupon J, Gonzalez B, Prats M, Parajon T, Urrutia A, et al. Sex and age differences in fragility in a heart failure population. *Eur J Heart Fail* 2005 Aug;7(5):798-802.
- (35) Pilotto A, Addante F, Franceschi M, Leandro G, Rengo G, D'Ambrosio P, et al. Multidimensional Prognostic Index based on a comprehensive geriatric assessment predicts short-term mortality in older patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2010 Jan;3(1):14-20.
- (36) Stump TE, Callahan CM, Hendrie HC. Cognitive impairment and mortality in older primary care patients. *J Am Geriatr Soc* 2001 Jul;49(7):934-40.
- (37) Zhou Y, Ortiz F, Nunez C, Elashoff D, Woo E, Apostolova LG, et al. Use of the MoCA in Detecting Early Alzheimer's Disease in a Spanish-Speaking Population with Varied Levels of Education. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2015 Jan;5(1):85-95.
- (38) Blesa R, Pujol M, Aguilar M, Santacruz P, Bertran-Serra I, Hernandez G, et al. Clinical validity of the 'mini-mental state' for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia* 2001;39(11):1150-7.

- (39) Gonzalez Moneo MJ, Escriva FR, Vinyoles BE, Espel MC, Davins MJ, Borrell MM. [Estimation of the prevalence of cognitive impairment according to the test used]. *Aten Primaria* 1997 Sep 15;20(4):173-9.
- (40) Buschke H, Kuslansky G, Katz M, Stewart WF, Sliwinski MJ, Eckholdt HM, et al. Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology* 1999 Jan 15;52(2):231-8.
- (41) Perez-Martinez DA, Baztan JJ, Gonzalez-Becerra M, Socorro A. [Evaluation of the diagnostic value of a Spanish adaptation of the Buschke Memory Impairment Screen in the detection of dementia and cognitive impairment]. *Rev Neurol* 2005 Jun 1;40(11):644-8.
- (42) Juby A. Correlation between the Folstein Mini-Mental State Examination and three methods of clock drawing scoring. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999;12(2):87-91.
- (43) Cacho J, García-García R, Arcaya J, Vicente J, Lantada N. Una propuesta de aplicación y puntuación del test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 1999;7:648-55.
- (44) Callahan CM, Unverzagt FW, Hui SL, Perkins AJ, Hendrie HC. Six-item screener to identify cognitive impairment among potential subjects for clinical research. *Med Care* 2002 Sep;40(9):771-81.
- (45) Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1975 Oct;23(10):433-41.
- (46) Martínez dl, I, Duenas HR, Onis Vilches MC, Aguado TC, Albert CC, Luque LR. [Spanish language adaptation and validation of the Pfeiffer's questionnaire (SPMSQ) to detect cognitive deterioration in people over 65 years of age]. *Med Clin (Barc)* 2001 Jun 30;117(4):129-34.
- (47) Lozano M, Hernández M, Turró O, Pericot I, López-Pousa S, Vilalta J. Validación del Montreal CognitiveAssessment(MoCA): test de cribado para el deterioro cognitivo leve. Datos preliminares. *Alzheimer Real InvestDemenc* 2009;43:4-11.
- (48) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 Nov;12(3):189-98.
- (49) Carnero-Pardo C, Montoro-Rios M. El test de las fotos. *RevNeurol* 2004;39:801-6.
- (50) Gornemann I, Zunzunegui MV, Martinez C, Onis MD. Screening for impaired cognitive function among the elderly in Spain: reducing the number of items in the Short Portable Mental Status Questionnaire. *Psychiatry Res* 1999 Dec 20;89(2):133-45.
- (51) Pianese M, De A, V, Griffo R. [Assessing patients needs in outpatients with advanced heart failure]. *Monaldi Arch Chest Dis* 2011 Jun;76(2):74-80.
- (52) Pressler SJ, Subramanian U, Kareken D, Perkins SM, Gradus-Pizlo I, Sauve MJ, et al. Cognitive deficits in chronic heart failure. *Nurs Res* 2010 Mar;59(2):127-39.
- (53) Steinberg G, Lossnitzer N, Schellberg D, Mueller-Tasch T, Krueger C, Haass M, et al. Peak oxygen uptake and left ventricular ejection fraction, but not depressive symptoms, are associated with cognitive impairment in patients with chronic heart failure. *Int J Gen Med* 2011;4:879-87.
- (54) Mapelli D, Bardi L, Mojoli M, Volpe B, Gerosa G, Amodio P, et al. Neuropsychological profile in a large group of heart transplant candidates. *PLoS One* 2011;6(12):e28313.
- (55) Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001 May 8;56(9):1133-42.
- (56) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016 Aug;18(8):891-975.
- (57) Pena-Casanova J, Monllau A, Gramunt FN. [Psychometry of dementias at debate]. *Neurologia* 2007 Jun;22(5):301-11.
- (58) Jerskey BA, Cohen RA, Jefferson AL, Hoth KF, Haley AP, Gunstad JJ, et al. Sustained attention is associated with left ventricular ejection fraction in older adults with heart disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2009 Jan;15(1):137-41.

- (59) Graham S, Ye S, Qian M, Sanford AR, Di Tullio MR, Sacco RL, et al. Cognitive function in ambulatory patients with systolic heart failure: insights from the warfarin versus aspirin in reduced cardiac ejection fraction (WARCEF) trial. *PLoS One* 2014;9(11):e113447.
- (60) Almeida OP, Garrido GJ, Beer C, Lautenschlager NT, Arnolda L, Flicker L. Cognitive and brain changes associated with ischaemic heart disease and heart failure. *Eur Heart J* 2012 Jul;33(14):1769-76.
- (61) Murad K, Goff DC, Jr., Morgan TM, Burke GL, Bartz TM, Kizer JR, et al. Burden of Comorbidities and Functional and Cognitive Impairments in Elderly Patients at the Initial Diagnosis of Heart Failure and Their Impact on Total Mortality: The Cardiovascular Health Study. *JACC Heart Fail* 2015 Jul;3(7):542-50.
- (62) Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003 Oct 1;42(7):1226-33.
- (63) Zuccala G, Marzetti E, Cesari M, Lo Monaco MR, Antonica L, Cocchi A, et al. Correlates of cognitive impairment among patients with heart failure: results of a multicenter survey. *Am J Med* 2005 May;118(5):496-502.
- (64) Ottenbacher KJ, Karmarkar A, Graham JE, Kuo YF, Deutsch A, Reistetter TA, et al. Thirty-day hospital readmission following discharge from postacute rehabilitation in fee-for-service Medicare patients. *JAMA* 2014 Feb 12;311(6):604-14.
- (65) Chong VH, Singh J, Parry H, Saunders J, Chowdhury F, Mancini DM, et al. Management of Noncardiac Comorbidities in Chronic Heart Failure. *Cardiovasc Ther* 2015 Oct;33(5):300-15.
- (66) McNallan SM, Singh M, Chamberlain AM, Kane RL, Dunlay SM, Redfield MM, et al. Frailty and healthcare utilization among patients with heart failure in the community. *JACC Heart Fail* 2013 Apr;1(2):135-41.
- (67) Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2014 Mar 4;63(8):747-62.
- (68) Currie K, Rideout A, Lindsay G, Harkness K. The Association Between Mild Cognitive Impairment and Self-care in Adults With Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Narrative Synthesis. *J Cardiovasc Nurs* 2015 Sep;30(5):382-93.
- (69) Huynh QL, Negishi K, Blizzard L, Saito M, De Pasquale CG, Hare JL, et al. Mild cognitive impairment predicts death and readmission within 30 days of discharge for heart failure. *Int J Cardiol* 2016 Oct 15;221:212-7.
- (70) Jha SR, Hannu MK, Gore K, Chang S, Newton P, Wilhelm K, et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of physical frailty for mortality in patients with advanced heart failure referred for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016 Sep;35(9):1092-100.
- (71) Zuccala G, Pedone C, Cesari M, Onder G, Pahor M, Marzetti E, et al. The effects of cognitive impairment on mortality among hospitalized patients with heart failure. *Am J Med* 2003 Aug 1;115(2):97-103.
- (72) Cline CM, Bjorck-Linne AK, Israelsson BY, Willenheimer RB, Erhardt LR. Non-compliance and knowledge of prescribed medication in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999 Jun;1(2):145-9.
- (73) Ekman I, Fagerberg B, Skoog I. The clinical implications of cognitive impairment in elderly patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Nurs* 2001 Oct;16(1):47-55.
- (74) Sachs GA, Carter R, Holtz LR, Smith F, Stump TE, Tu W, et al. Cognitive impairment: an independent predictor of excess mortality: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011 Sep 6;155(5):300-8.
- (75) Ruppert TM, Cooper PS, Mehr DR, Delgado JM, Dunbar-Jacob JM. Medication Adherence Interventions Improve Heart Failure Mortality and Readmission Rates: Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2016 Jun;5(6).
- (76) Fitzgerald AA, Powers JD, Ho PM, Maddox TM, Peterson PN, Allen LA, et al. Impact of medication nonadherence on hospitalizations and mortality in heart failure. *J Card Fail* 2011 Aug;17(8):664-9.
- (77) Feola M, Rosso GL, Peano M, Agostini M, Aspromonte N, Carena G, et al. Correlation between cognitive impairment and prognostic parameters in patients with congestive heart failure. *Arch Med Res* 2007 Feb;38(2):234-9.

- (78) Cohen RA, Moser DJ, Clark MM, Aloia MS, Cargill BR, Stefanik S, et al. Neurocognitive functioning and improvement in quality of life following participation in cardiac rehabilitation. *Am J Cardiol* 1999 May 1;83(9):1374-8.
- (79) Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, Hogan DB, MacKnight C, McDowell I. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging. Neurology* 2000 Jan 25;54(2):447-51.
- (80) Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013 Aug 30;113(6):646-59.
- (81) Pons F, Lupon J, Urrutia A, Gonzalez B, Crespo E, Diez C, et al. Mortality and cause of death in patients with heart failure: findings at a specialist multidisciplinary heart failure unit. *Rev Esp Cardiol* 2010 Mar;63(3):303-14.
- (82) Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall LK, Shah ND, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009 Oct 27;54(18):1695-702.
- (83) Linszen GC, Rienstra M, Jaarsma T, Voors AA, Van Gelder IC, Hillege HL, et al. Clinical and prognostic effects of atrial fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011 Oct;13(10):1111-20.
- (84) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur J Cardiothorac Surg* 2016 Sep 23.
- (85) Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013 Mar 5;158(5 Pt 1):338-46.
- (86) Alosco ML, Spitznagel MB, Sweet LH, Josephson R, Hughes J, Gunstad J. Atrial fibrillation exacerbates cognitive dysfunction and cerebral perfusion in heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015 Feb;38(2):178-86.
- (87) Chen LY, Lopez FL, Gottesman RF, Huxley RR, Agarwal SK, Loehr L, et al. Atrial fibrillation and cognitive decline—the role of subclinical cerebral infarcts: the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke* 2014 Sep;45(9):2568-74.
- (88) Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, Raimondo C, Pianelli M, Toso E, et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol* 2013 Nov 19;62(21):1990-7.
- (89) Tate DF, Jefferson AL, Brickman AM, Hoth KF, Gunstad J, Bramley K, et al. Regional White Matter Signal Abnormalities and Cognitive Correlates Among Geriatric Patients with Treated Cardiovascular Disease. *Brain Imaging Behav* 2008 Sep 1;2(3):200-6.
- (90) Gibbs CR, Blann AD, Watson RD, Lip GY. Abnormalities of hemorheological, endothelial, and platelet function in patients with chronic heart failure in sinus rhythm: effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and beta-blocker therapy. *Circulation* 2001 Apr 3;103(13):1746-51.
- (91) Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002 Oct 1;113(5):359-64.
- (92) Katz SD, Marantz PR, Biasucci L, Jondeau G, Lee K, Brennan C, et al. Low incidence of stroke in ambulatory patients with heart failure: a prospective study. *Am Heart J* 1993 Jul;126(1):141-6.
- (93) Witt BJ, Brown RD, Jr., Jacobsen SJ, Weston SA, Ballman KV, Meverden RA, et al. Ischemic stroke after heart failure: a community-based study. *Am Heart J* 2006 Jul;152(1):102-9.
- (94) Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 2011 Sep;42(9):2672-713.
- (95) Rao R, Howard R. Vascular dementia: dead or alive? *Int J Geriatr Psychiatry* 1998 May;13(5):277-84.
- (96) Jefferson AL, Himali JJ, Beiser AS, Au R, Massaro JM, Seshadri S, et al. Cardiac index is associated with brain aging: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010 Aug 17;122(7):690-7.
- (97) Jefferson AL, Poppas A, Paul RH, Cohen RA. Systemic hypoperfusion is associated with executive dysfunction in geriatric cardiac patients. *Neurobiol Aging* 2007 Mar;28(3):477-83.

- (98) Zuccala G, Onder G, Pedone C, Carosella L, Pahor M, Bernabei R, et al. Hypotension and cognitive impairment: Selective association in patients with heart failure. *Neurology* 2001 Dec 11;57(11):1986-92.
- (99) Alves TC, Rays J, Fraguas R, Jr., Wajngarten M, Meneghetti JC, Prando S, et al. Localized cerebral blood flow reductions in patients with heart failure: a study using 99mTc-HMPAO SPECT. *J Neuroimaging* 2005 Apr;15(2):150-6.
- (100) Paglieri C, Bisocchi D, Caserta M, Rabbia F, Bertello C, Canade A, et al. Hypertension and cognitive function. *Clin Exp Hypertens* 2008 Nov;30(8):701-10.
- (101) Zimpfer D, Wieselthaler G, Czerny M, Fakin R, Haider D, Zrunek P, et al. Neurocognitive function in patients with ventricular assist devices: a comparison of pulsatile and continuous blood flow devices. *ASAIO J* 2006 Jan;52(1):24-7.
- (102) Haley AP, Forman DE, Poppas A, Hoth KF, Gunstad J, Jefferson AL, et al. Carotid artery intima-media thickness and cognition in cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2007 Oct 1;121(2):148-54.
- (103) Haley AP, Sweet LH, Gunstad J, Forman DE, Poppas A, Paul RH, et al. Verbal working memory and atherosclerosis in patients with cardiovascular disease: an fMRI study. *J Neuroimaging* 2007 Jul;17(3):227-33.
- (104) Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986;9:357-81.
- (105) Athilingam P, Moynihan J, Chen L, D'Aoust R, Groer M, Kip K. Elevated levels of interleukin 6 and C-reactive protein associated with cognitive impairment in heart failure. *Congest Heart Fail* 2013 Mar;19(2):92-8.
- (106) Gunstad J, Bausserman L, Paul RH, Tate DF, Hoth K, Poppas A, et al. C-reactive protein, but not homocysteine, is related to cognitive dysfunction in older adults with cardiovascular disease. *J Clin Neurosci* 2006 Jun;13(5):540-6.
- (107) Ampadu J, Morley JE. Heart failure and cognitive dysfunction. *Int J Cardiol* 2015 Jan 15;178:12-23.
- (108) Gunstad J, Poppas A, Smeal S, Paul RH, Tate DF, Jefferson AL, et al. Relation of brain natriuretic peptide levels to cognitive dysfunction in adults > 55 years of age with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006 Aug 15;98(4):538-40.
- (109) Kerola T, Hiltunen M, Kettunen R, Hartikainen S, Sulkava R, Vuolteenaho O, et al. Mini-Mental State Examination score and B-type natriuretic peptide as predictors of cardiovascular and total mortality in an elderly general population. *Ann Med* 2011 Dec;43(8):650-9.
- (110) Kerola T, Nieminen T, Hartikainen S, Sulkava R, Vuolteenaho O, Kettunen R. B-type natriuretic peptide as a predictor of declining cognitive function and dementia--a cohort study of an elderly general population with a 5-year follow-up. *Ann Med* 2010 Apr;42(3):207-15.
- (111) Comin-Colet J, Verdu-Rotellar JM, Vela E, Cleries M, Bustins M, Mendoza L, et al. Efficacy of an integrated hospital-primary care program for heart failure: a population-based analysis of 56,742 patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014 Apr;67(4):283-93.
- (112) Pressler SJ, Subramanian U, Kareken D, Perkins SM, Gradus-Pizlo I, Sauve MJ, et al. Cognitive deficits and health-related quality of life in chronic heart failure. *J Cardiovasc Nurs* 2010 May;25(3):189-98.
- (113) Lees R, Selvarajah J, Fenton C, Pendlebury ST, Langhorne P, Stott DJ, et al. Test accuracy of cognitive screening tests for diagnosis of dementia and multidomain cognitive impairment in stroke. *Stroke* 2014 Oct;45(10):3008-18.
- (114) Bornstein RA, Starling RC, Myerowitz PD, Haas GJ. Neuropsychological function in patients with end-stage heart failure before and after cardiac transplantation. *Acta Neurol Scand* 1995 Apr;91(4):260-5.
- (115) Guo Z, Viitanen M, Winblad B. Clinical correlates of low blood pressure in very old people: the importance of cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 1997 Jun;45(6):701-5.
- (116) Bohm P, Pena-Casanova J, Gramunt N, Manero RM, Terron C, Quinones-Ubeda S. [Spanish version of the Memory Impairment Screen (MIS): normative data and discriminant validity]. *Neurologia* 2005 Oct;20(8):402-11.
- (117) Kim DH, Newman AB, Lipsitz LA. Prediction of severe, persistent activity-of-daily-living disability in older adults. *Am J Epidemiol* 2013 Oct 1;178(7):1085-93.

- (118) Zunzunegui MV, Gutierrez CP, Beland F, Del ST, Wolfson C. Development of simple cognitive function measures in a community dwelling population of elderly in Spain. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000 Feb;15(2):130-40.
- (119) Erkinjuntti T, Sulkava R, Wikstrom J, Autio L. Short Portable Mental Status Questionnaire as a screening test for dementia and delirium among the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1987 May;35(5):412-6.
- (120) Fillenbaum GG, Landerman LR, Simonsick EM. Equivalence of two screens of cognitive functioning: the Short Portable Mental Status Questionnaire and the Orientation-Memory-Concentration test. *J Am Geriatr Soc* 1998 Dec;46(12):1512-8.
- (121) Albert M, Smith LA, Scherr PA, Taylor JO, Evans DA, Funkenstein HH. Use of brief cognitive tests to identify individuals in the community with clinically diagnosed Alzheimer's disease. *Int J Neurosci* 1991 Apr;57(3-4):167-78.
- (122) Haring B, Leng X, Robinson J, Johnson KC, Jackson RD, Beyth R, et al. Cardiovascular disease and cognitive decline in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Memory Study. *J Am Heart Assoc* 2013 Dec;2(6):e000369.
- (123) Cacciatore F, Abete P, Ferrara N, Calabrese C, Napoli C, Maggi S, et al. Congestive heart failure and cognitive impairment in an older population. Osservatorio Geriatrico Campano Study Group. *J Am Geriatr Soc* 1998 Nov;46(11):1343-8.
- (124) Rogers TK, Bowman CE. Cognitive impairment associated with beta-blockade in the elderly. *Postgrad Med J* 1990 Dec;66(782):1050-2.
- (125) Solomon S, Hotchkiss E, Saravay SM, Bayer C, Ramsey P, Blum RS. Impairment of memory function by antihypertensive medication. *Arch Gen Psychiatry* 1983 Oct;40(10):1109-12.
- (126) Kumar A, Dogra S. Neuroprotective effect of carvedilol, an adrenergic antagonist against colchicine induced cognitive impairment and oxidative damage in rat. *Pharmacol Biochem Behav* 2009 Mar;92(1):25-31.
- (127) Wagner G, Icks A, Abholz HH, Schroder-Bernhardi D, Rathmann W, Kostev K. Antihypertensive treatment and risk of dementia: a retrospective database study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012 Mar;50(3):195-201.
- (128) Kono Y, Yamada S, Iwatsu K, Nitobe S, Tanaka Y, Shimizu Y, et al. Predictive value of functional limitation for disease severity in patients with mild chronic heart failure. *J Cardiol* 2012 Nov;60(5):411-5.
- (129) Uthamalingam S, Kandala J, Daley M, Patvardhan E, Capodilupo R, Moore SA, et al. Serum albumin and mortality in acutely decompensated heart failure. *Am Heart J* 2010 Dec;160(6):1149-55.
- (130) Rastas S, Verkkoniemi A, Polvikoski T, Juva K, Niinisto L, Mattila K, et al. Atrial fibrillation, stroke, and cognition: a longitudinal population-based study of people aged 85 and older. *Stroke* 2007 May;38(5):1454-60.
- (131) Alosco ML, Spitznagel MB, Raz N, Cohen R, Sweet LH, Colbert LH, et al. The 2-minute step test is independently associated with cognitive function in older adults with heart failure. *Aging Clin Exp Res* 2012 Oct;24(5):468-74.
- (132) Alosco ML, Spitznagel MB, van DM, Raz N, Cohen R, Sweet LH, et al. The additive effects of type-2 diabetes on cognitive function in older adults with heart failure. *Cardiol Res Pract* 2012;2012:348054.
- (133) Alosco ML, Spitznagel MB, Raz N, Cohen R, Sweet LH, Colbert LH, et al. Dietary habits moderate the association between heart failure and cognitive impairment. *J Nutr Gerontol Geriatr* 2013;32(2):106-21.

Anexos

Principales estudios de prevalencia con baterías neuropsicológicas

Tests cognitivos:

- a. Short Portable Mental State Questionnaire
- b. Mini Mental State Examination
- c. Montreal Cognitive Assessment
- d. Índice de Barthel de actividades de vida diaria
- e. Test de riesgo de fragilidad de Barber
- f. Escala abreviada de depresión geriátrica de Yesavage
- g. DUKE-UNC cuestionario de red social
- h. Cuestionario APGAR de función familiar

o Principales estudios de prevalencia con baterias neuropsicológicas

Estudio	participantes	diseño	Test cognitivo	Batería cognitiva	% deterioro cognitivo	Comentarios
Vogels 2007 (21)	62 pacientes IC de edad 69,2(9,2) 26% mujeres. 53 controles cardiológicos de edad 68,6 (9,5) 30% mujeres. 42 controles sanos edad 67,2 45% mujeres	Casos controles. NHYA II-IV	MMSE	Atención: SCW test y TM-A Memoria: Rey-A, CAN-TAB Lenguaje y visuoespacial: MMSE F ejecutiva: CAN-TAB, Cambridge planning test, TM B IQ: NART	MMSE patológico 25% (11 de 44 pacientes) con IC, 15% (34 pacientes) controles cardiológicos y 4% (26 pacientes) controles sanos.	Los pacientes IC tuvieron Z scores por debajo en memoria, velocidad mental, atención y lenguaje. La clase NHYA, el IQ y la apolipoproteína se relacionaron con deterioro cognitivo
Pressler 2010 (112)	249 pacientes IC edad 62,9 (14,6) 34% mujeres	descriptivo NHYA II 34%, NHYA III 39% FEV <40	MMSE	Atención: TM A Memoria: Digitspan Hopkins. Lenguaje: Boston naming F ejecutiva: TMB, COWAT Visuoespacial: CERAD IQ: Wechsler	Definido como por debajo del percentil 7 respecto a controles sanos: 23% déficit memoria 19% disminución velocidad 16% déficit f ejecutiva 24% déficit en >3 dominios MMSE patológico: 14%	La alteración de la memoria, la gravedad de IC, y la edad se relacionaron con la peor calidad de vida.
Pressler 2010 (52)	249 pacientes IC edad 62,9 (14,6) 34% mujeres 102 controles crónicos no IC de edad 63 (11,9), 73% mujeres 63 controles sanos de edad 53,3 (17,2) 71% mujeres	Casos controles NHYA II 34%, NHYA III 39%	MMSE	Atención: TM A Memoria: Digitspan Hopkins. Lenguaje: Boston naming F ejecutiva: TMB, COWAT Visuoespacial: CERAD IQ: Wechsler	Definido como por debajo del percentil 7 respecto a controles sanos: 23% déficit memoria 19% disminución velocidad 16% déficit f ejecutiva 24% déficit en >3 dominios MMSE patológico: 14%	Los pacientes con IC tuvieron peores resultados en todos los tests, peores puntuaciones en memoria, velocidad mental y memoria visuoespacial en hombres que en mujeres.
Mapelli 2011 (54)	207 pacientes IC de edad 53,3 (13,6) 39,5% , cardiopatía dilatada el 39,5% , mujeres 7%	Pacientes con IC terminal en espera de trasplante.	MMSE	Atención: TM A Memoria: Digitspan F ejecutiva: TMB, fluencia verbal, test del reloj, prueba de imágenes superpuestas Praxis: test de praxis ideomotora	Deterioro cognitivo si las Z \leq 2 respecto a población normalizada. 51% déficit memoria 26% disminución atención 70% déficit f ejecutiva 36% déficit en >5 dominios MMSE patológico: 30%	Pacientes en lista de espera de trasplante cardiaco.

Estudio	participantes	diseño	Test cognitivo	Batería cognitiva	% deterioro cognitivo	Comentarios
Steinberg2011 (53)	55 pacientes IC de edad 55,3(7,8) y 20% mujeres.	Muestreo consecutivo de consultas externas. 62% NYHA clase II, 35% NYHA clase 3 FEV ₂ ≤45%	MMSE	Atención: TM-A Memoria: digit recall, verbal learning Visuoespacial: digit symbol test Depression scale: HAD	Deterioro cognitivo si las Z ≤-0'8 respecto a puntuaciones normalizadas. 5.6% déficit memoria 9.1% alt. visuoespacial MMSE≤24: 1,8% 25% depresión (≥8pts)	No hubo asociación significativa entre deterioro cognitivo y síntomas depresivos. Población relativamente joven.
Alosco 2012 (131)	145 pacientes IC de edad 68 (9) y 38,6% mujeres	Muestreo consecutivo Clase NYHA II, III	3MS	Atención: TM-A Memoria: CAVLT-II Lenguaje: Boston naming, fluencia de animales F ejecutiva: TM B, FAB Velocidadmotora: Lafayette Grooved Pegboard test.	Comparación con datos normativos de los tests. 14% déficit memoria 13% disminución atención 12% déficit f ejecutiva 3MS patológico: 26,9%	EL 3MS es una versión reducida del MMSE de administración menor de cinco minutos
Alosco 2012 (132)	110 pacientes con IC sin DM de edad 69 (11) y 33% mujeres 59 pacientes con IC y DM de edad 68 (8) y 35,6% mujeres	Muestreo consecutivo Clase NYHA II, III	3MS	Atención: TM-A Memoria: CAVLT-II Lenguaje: Boston naming, fluencia de animales F ejecutiva: TM B, FAB Velocidadmotora: Lafayette Grooved Pegboard test.	Comparación con datos normativos de los tests. Deterioro cognitivo si < 1,5 DS de la media. 9,5% déficit memoria 7,7% disminución atención 11,2% déficit f ejecutiva 3MS patológico: 24,3%	Los pacientes con IC y DM obtuvieron peores puntuaciones excepto en memoria y lenguaje.
Alosco 2013 (133)	152 pacientes IC Edad 68 (11) Mujer 39,5% 50-85 años NYHA II o III	Muestreo consecutivo	3MS		25% pacientes <90 en 3MS.	No describe criterios diagnósticos de IC El consumo de alimentos ricos en sodio se asoció con deterioro cognitivo (p<0,05)

Abreviaturas: IC: insuficiencia cardiaca. MMSE: Mini-mental State Examination de Folstein. SCW test: Stroop Color-Word Test. TM-A: digit symbol coding-letter number sequence, Rey-A: Rey auditory 15-word Verbal Learning test. CAN-TAB: Digit span pattern recognition Memory. Cambridge planning test: Cambridge spatial planning test. TM-B: Trail Making test B. COWAT: controlled oral word association test. IQ: coeficiente intelectual. Digit span-Hopkins: Digit span – Hopkins verbal learning test. Boston naming: Boston naming test. CERAD: consortium to establish a registry of Alzheimer's disease. Wechsler: Wechsler test of adult reading. NART: National adult reading test. HAD: Hospital Anxiety and depression scale. 3MS: Modified Mini-Mental State Examination. CAVLT-II: Californian Verbal Learning test II. FAB: frontal assessment battery. DM: diabetes mellitus tipo 2.

o Test cognitivos

a) Short Portable Mental State Questionnaire (SPMSQ) de Pfeiffer

Pregunta a realizar	Errores
¿Qué fecha es hoy? (día, mes y año)	
¿Qué día de la semana es hoy?	
¿Dónde estamos ahora? (lugar o edificio)	
¿Cuál es su número de teléfono? (o su dirección si no tiene teléfono)	
¿Qué edad tiene?	
¿Cuándo nació? (día, mes y año)	
¿Cómo se llama el Presidente del Gobierno?	
¿Cómo se llamaba el anterior Presidente del Gobierno?	
¿Cuál es el primer apellido de su madre?	
Reste de tres en tres desde veinte	
Total (máximo:10 puntos)	

Instrucciones:

Se adjudica un punto por cada error, considerando erróneo un ítem por un solo fallo en cualquiera de sus partes si las tiene. Por ejemplo, un solo fallo en la secuencia de restas hará errónea la serie y dará por lo tanto un punto más al total. Lo mismo pasa con las fechas: simplemente conque no acierte el mes, el día o el año, se considerará como errónea la fecha, aunque acierte sus otros dos componentes.

Se considera patológico un total de 5 o más puntos, permitiéndose un error de más en caso de no haber recibido el paciente estudios primarios, o un error de menos si ha recibido estudios superiores.

b) Mini Mental State Examination

Consta de 30 preguntas que evalúa orientación espacio temporal, concentración y memoria, cálculo, lenguaje y percepción viso-espacial.

- Incluye cinco preguntas de orientación en tiempo y cinco de orientación en lugar
- Se hace aprender al paciente tres palabras (registro)
- Se utilizan restas para valorar atención y cálculo y secuenciación
- Memoria: Se le pide que repita los nombres aprendidos anteriormente.
- Nominación: el paciente debe identificar y nombrar correctamente un lapicero y un reloj.
- Repetición: Se pide al paciente que repita una frase.
- Comprensión y secuenciación: se le indican tres órdenes simples consecutivas que pueda realizar.
- Lectura y escritura: el paciente debe ejecutar una orden sencilla escrita en un papel. Después se le solicita que escriba una oración, que debe tener sujeto y predicado
- Percepción visoespacial: se pide al paciente que copie un dibujo de dos pentágonos cruzados

Los resultados dependen de la puntuación alcanzada una vez terminada la prueba:

>24 sin deterioro.

24 - 10: deterioro cognitivo leve

<10: deterioro cognitivo grave.

El MMSE está protegido por derechos de autor, y puede ser comprado a través de PAR, Inc. llamando a (800) 331-8378 o (813) 968-3003 o a través de su sitio web:

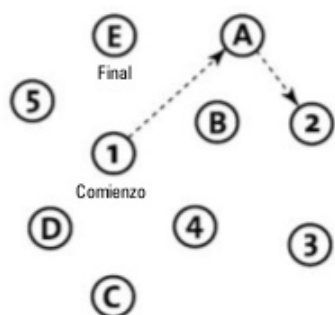
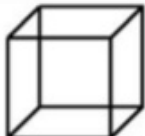
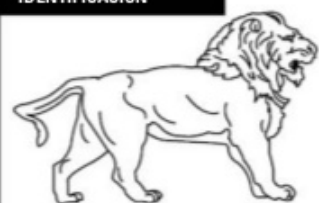
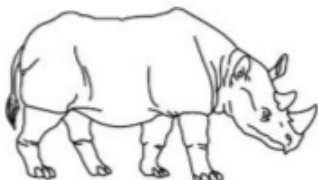
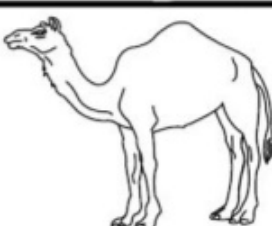
<http://www.parinc.com/>.

c. Montreal Cognitive Assessment

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
(EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

NOMBRE: _____
Nivel de estudios: _____
Sexo: _____

Fecha de nacimiento: _____
FECHA: _____

VISUOESPACIAL / EJECUTIVA		 					Copiar el cubo Dibujar un reloj (Once y diez) (3 puntos)			Puntos
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/> Contorno <input type="checkbox"/> Números <input type="checkbox"/> Agujas			___/5
IDENTIFICACIÓN										
									___/3	
MEMORIA										
Lea la lista de palabras, el paciente debe repetir las. Haga dos intentos. Recuérdese las 5 minutos más tarde.		ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Sin puntos			
1er intento										
2º intento										
ATENCIÓN										
Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla. <input type="checkbox"/> 2 1 8 5 4 El paciente debe repetirla a la inversa. <input type="checkbox"/> 7 4 2		___/2								
Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores. <input type="checkbox"/> FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB										
Restar de 7 en 7 empezando desde 100. <input type="checkbox"/> 93 <input type="checkbox"/> 86 <input type="checkbox"/> 79 <input type="checkbox"/> 72 <input type="checkbox"/> 65 4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos.										
LENGUAJE										
Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala. <input type="checkbox"/> Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. <input type="checkbox"/>		___/2								
Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra 'P' en 1 min. <input type="checkbox"/> _____ (N ≥ 11 palabras)										
ABSTRACCIÓN										
Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta <input type="checkbox"/> tren-bicicleta <input type="checkbox"/> reloj-regla		___/2								
RECUERDO DIFERIDO										
Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS		ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente			
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	___/5			
Optativo										
Pista de categoría										
Pista elección múltiple										
ORIENTACIÓN										
<input type="checkbox"/> Día del mes (fecha)		<input type="checkbox"/> Mes		<input type="checkbox"/> Año		<input type="checkbox"/> Día de la semana		<input type="checkbox"/> Lugar <input type="checkbox"/> Localidad		
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		
© Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004 Normal ≥ 26 / 30 TOTAL ___/30 www.mocatest.org Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios										

Puntuación: deterioro cognitivo: <26. Corrección por escolaridad: añadir un punto si el resultado del MOCA es menor de 30 y el paciente tiene 12 años de escolaridad o menos.

d. Índice de Barthel de actividades de la vida diaria.

Parámetro	Situación del paciente	Puntuación
Comer	- Totalmente independiente	10
	- Necesita ayuda para cortar carne, el pan, etc.	5
	- Dependiente	0
Lavarse	- Independiente: entra y sale solo del baño	5
	- Dependiente	0
Vestirse	- Independiente: capaz de ponerse y de quitarse la ropa, abotonarse, atarse los zapatos	10
	- Necesita ayuda	5
	- Dependiente	0
Arreglarse	- Independiente para lavarse la cara, las manos, peinarse, afeitarse, maquillarse, etc.	5
	- Dependiente	0
Deposiciones (valórese la semana previa)	- Continencia normal	10
	- Ocasionalmente algún episodio de incontinencia, o necesita ayuda para administrarse supositorios o lavativas	5
Micción (valórese la semana previa)	- Continencia normal, o es capaz de cuidarse de la sonda si tiene una puesta	10
	- Un episodio diario como máximo de incontinencia, o necesita ayuda para cuidar de la sonda	5
	- Incontinencia	0
Usar el retrete	- Independiente para ir al cuarto de aseo, quitarse y ponerse la ropa...	10
	- Necesita ayuda para ir al retrete, pero se limpia solo	5
	- Dependiente	0
Trasladarse	- Independiente para ir del sillón a la cama	15
	- Mínima ayuda física o supervisión para hacerlo	10
	- Necesita gran ayuda, pero es capaz de mantenerse sentado solo	5
	- Dependiente	0
Deambular	- Independiente, camina solo 50 metros	15
	- Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50 metros	10
	- Independiente en silla de ruedas sin ayuda	5
	- Dependiente	0
Escalones	- Independiente para bajar y subir escaleras	10
	- Necesita ayuda física o supervisión para hacerlo	5
TOTAL		

Máxima puntuación: 100 puntos (90 si va en silla de ruedas)

Resultado:

Grado de dependencia: < 20: dependencia total, 20-35: dependencia grave, 40-55: dependencia moderada, ≥ 60: dependencia leve, >90: Independiente

e. Test de riesgo de fragilidad de Barber

Se trata de una escala autoadministrada para población urbana. Consta de 9 ítems con respuesta dicotómica Verdadero – Falso. Cada respuesta afirmativa puntúa 1.

Ítem	Respuesta	Valor de la respuesta
¿Vive sólo/a?	Sí	1
	No	0
¿Le falta alguien que le pueda ayudar si lo necesita?	Sí	1
	No	0
¿Depende de alguien para sus necesidades diarias?	Sí	1
	No	0
¿Hay días en que no consigue comer algo caliente?	Sí	1
	No	0
¿No puede salir de casa por alguna enfermedad?	Sí	1
	No	0
¿Tiene mala salud?	Sí	1
	No	0
¿Tiene problemas de visión?	Sí	1
	No	0
¿Tiene problemas de oído?	Sí	1
	No	0
¿Ha estado hospitalizado este último año?	Sí	1
	No	0
Puntuación Total		

Resultado de la puntuación

0 No hay riesgo de dependencia
1 ó más Riesgo de dependencia

f. Escala abreviada de depresión geriátrica de Yesavage

<i>Pregunta a realizar</i>	<i>Respuesta</i>
¿Está básicamente satisfecho con su vida?	No
¿Ha renunciado a muchas de sus actividades y pasatiempos?	Sí
¿Siente que su vida está vacía?	Sí
¿Se encuentra a menudo aburrido?	Sí
¿Se encuentra alegre y optimista, con buen ánimo casi todo el tiempo?	No
¿Teme que le vaya a pasar algo malo?	Sí
¿Se siente feliz, contento la mayor parte del tiempo?	No
¿Se siente a menudo desamparado, desvalido, indeciso?	Sí
¿Prefiere quedarse en casa que acaso salir y hacer cosas nuevas?	Sí
¿Le da la impresión de que tiene más fallos de memoria que los demás?	Sí
¿Cree que es agradable estar vivo?	No
¿Se le hace duro empezar nuevos proyectos?	Sí
¿Se siente lleno de energía?	No
¿Siente que su situación es angustiosa, desesperada?	Sí
¿Cree que la mayoría de la gente vive económicamente mejor que usted?	Sí
PUNTUACIÓN	

Se asigna un punto por cada respuesta que coincida con la reflejada en la columna de la derecha, y la suma total se valora como sigue:

0-4: Normal.

5-9: Depresión leve.

>10: Depresión establecida.

g.DUKE-UNC cuestionario de red social

En la siguiente lista se muestran algunas cosas que otras personas hacen por nosotros o nos proporcionan. Elija para cada una la respuesta que mejor refleje su situación, según los siguientes criterios:	Mucho menos de lo que deseo	Menos de lo que deseo	Ni mucho ni poco	Casi como deseo	Tanto como deseo
1.- Recibo visitas de mis amigos y familiares					
2.- Recibo ayuda en asuntos relacionados con mi casa					
3.- Recibo elogios y reconocimientos cuando hago bien mi trabajo					
4.- Cuento con personas que se preocupan de lo que me sucede					
5.- Recibo amor y afecto					
6.- Tengo la posibilidad de hablar con alguien de mis problemas en el trabajo o en la casa					
7.- Tengo la posibilidad de hablar con alguien de mis problemas personales y familiares					
8.- Tengo la posibilidad de hablar con alguien de mis problemas económicos					
9.- Recibo invitaciones para distraerme y salir con otras personas					
10.- Recibo consejos útiles cuando me ocurre algún acontecimiento importante en mi vida					
11.- Recibo ayuda cuando estoy enfermo en la cama					
Puntuación TOTAL					

Se trata de un cuestionario autoadministrado, que consta de 11 ítems y una escala de respuesta tipo Likert (1- 5).

El rango de puntuación oscila entre 11 y 55 puntos.

La puntuación obtenida es un reflejo del apoyo percibido, no del real. A menor puntuación, menor apoyo. En la validación española se optó por un punto de corte de menos de 32 puntos.

Puntuación

32 o mayor apoyo normal

< 32 bajo apoyo social

h. Cuestionario APGAR de función familiar*

	Casi siempre	Algunas veces	Casi nunca
Estoy contento de pensar que puedo recurrir a mi familia en busca de ayuda cuando algo me preocupa			
Estoy satisfecho con el modo que tiene mi familia de hablar las cosas conmigo y de cómo compartimos los problemas.			
Me agrada pensar que mi familia acepta y apoya mis deseos de llevar a cabo nuevas actividades o seguir una nueva dirección			
Me satisface el modo que tiene mi familia de expresar su afecto y cómo responde a mis emociones, como cólera, tristeza y amor			
Me satisface la forma en que mi familia y yo pasamos el tiempo juntos			

El APGAR familiar es un instrumento que muestra cómo perciben los miembros de la familia el nivel de funcionamiento de la unidad familiar de forma global.

Puntuación:

Casi siempre: (2 puntos); Algunas veces. (1 punto); Casi nunca: (0 puntos).

Las puntuaciones de cada una de las cinco preguntas se suman posteriormente.

Valoración:

7 a 10 familia funcional

4 a 6 leve disfunción familiar.

0 a 3 familia con grave disfunción.

* Se define familia como la (s) persona (s) que normalmente vive con usted. En caso de vivir solo, su familia está formada por aquellas personas con quienes tenga actualmente relaciones emocionales muy estrechas

