



Hipertensión y riesgo vascular

www.elsevier.es/hipertension



REVISIÓN

El cerebro y el daño neuropsiquiátrico de la hipertensión arterial

A. Vicario

Departamento de Medicina Interna, División Cardiología, Hospital Español de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 21 de enero de 2014; aceptado el 7 de febrero de 2014

PALABRAS CLAVE

Hipertensión;
Demencia;
Deterioro cognitivo;
Alzheimer;
Lesiones de sustancia
blanca;
Disfunción ejecutiva

KEYWORDS

Hipertensión;
Dementia;
Cognitive
impairment;
Alzheimer;
White matter lesion;
Executive disfunction

Resumen Durante años la protección del cerebro como órgano blanco de la hipertensión arterial ha sido limitada a la prevención del ataque vascular encefálico y sus consecuencias. Sin embargo, en las últimas décadas, otras complicaciones no-neurológicas, tales como el compromiso de las funciones cognitivas y las demencias, parecen ganar espacio. Así, la injuria de los vasos cerebrales secundaria a la hipertensión, en combinación con otros factores (genéticos, depósitos de amiloide), incrementan el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo y/o demencia incluida la enfermedad de Alzheimer. Esta revisión pretende demostrar los vínculos entre la hipertensión arterial, el compromiso cognitivo y la demencia, los posibles mecanismos fisiopatológicos que lo explican y el impacto positivo que, el adecuado control de la hipertensión arterial tiene sobre las complicaciones neuropsiquiátricas y en especial sobre la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

© 2014 SEHLELHA. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

The brain and neuropsychiatric damage of the arterial hypertension

Abstract Over the years, protection of the brain as a soft organ of arterial hypertension has been limited to prevention of vascular-encephalic attack and its consequences. However, in recent decades, other non-neurological complications, such as impairment of cognitive functions and dementia seem to be gaining ground. Thus, lesion of the cerebral vessels secondary to hypertension, in combination with other factors (genetics, amyloid deposits), increase the risk of developing cognitive deterioration and/or dementia, including Alzheimer's disease. This review aims to demonstrate the links between arterial hypertension, cognitive impairment and dementia, possible physiopathological mechanisms that explain it and the positive impact that the adequate control of arterial hypertension has on the neuro-psychiatric complications and especially on prevention of Alzheimer's disease.

© 2014 SEHLELHA. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Correo electrónico: augusto.vicario@gmail.com

1889-1837/\$ - see front matter © 2014 SEHLELHA. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.hipert.2014.02.003>

Cómo citar este artículo: Vicario A. El cerebro y el daño neuropsiquiátrico de la hipertensión arterial. Hipertens Riesgo Vasc. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hipert.2014.02.003>

Introducción

Durante años hemos aprendido que, los «órganos blancos» susceptibles al daño producido por la hipertensión arterial (HTA) son el corazón, el riñón y el cerebro. De manera tal que, para estratificar el riesgo de un paciente con HTA resulta necesario identificar el tipo y severidad del compromiso que sufren estos órganos. Sin embargo, el cerebro ha permanecido y parece permanecer fuera de los alcances de este análisis. Así las cosas, el interés por el cerebro ha sido reducido a un simple enfoque neurológico: controlar adecuadamente la presión arterial previene el ataque vascular encefálico (AVE). Esto ubica al cerebro en un sitio soslayado en la evaluación del órgano como blanco de la HTA. Sin embargo, recientes publicaciones dan cuenta que más de la mitad de los pacientes hipertensos que presentan daño cardíaco y/o renal padecen también, en forma silente, daño cerebral (lesiones de sustancia blanca, infartos lacunares o microhemorragias) y un tercio presenta el daño cerebral silente sin compromiso de los otros 2 órganos¹. De esta manera, el cerebro adquiere importancia radical no solo porque la afectación vascular debido a la HTA incrementa el riesgo de AVE sino que podrían ser causa de otras complicaciones no-neurológicas tales como el compromiso de las funciones cognitivas y las demencias. De forma tal que, considerar las complicaciones neurológicas y las complicaciones psiquiátricas en forma separada, parece retroceder 3 siglos en el pensamiento científico respecto a la concepción del «dualismo cartesiano» entre la sustancia «extensa» (el cerebro) y la sustancia «pensante» (la mente). Pero las neurociencias y su método empírico han demostrado con creces el «error de Descartes». La mente (conciencia o psiquis) no es otra cosa que la actividad neuronal. Por tal motivo es imperativo hablar de complicaciones neuropsiquiátricas de la HTA como manifestación de daño en el órgano blanco cerebro. La presente revisión intenta exponer las complicaciones neuropsiquiátricas que resultan de la HTA y enfatizar el alcance que su temprana detección implica. La misma basa su investigación en los registros especializados de las bases de datos consultadas: MEDLINE, SciELO, EMBASE, LILACS y otras fuentes de datos propias del autor. Los términos utilizados para la búsqueda han sido: hipertensión arterial, compromiso cognitivo, demencia y enfermedad de Alzheimer (EA). Se tomó la bibliografía incluida en otros artículos de revisión, así como trabajos originales, estudios epidemiológicos basados en poblaciones e estudios de intervención.

Hipertensión arterial y cognición. ¿Causalidad o casualidad?

El primer estudio que reconoce la asociación entre HTA y cognición fue realizado en 1971². En el *Aging Project* de la Universidad de Duke, Wilkie et al. demostraron que los pacientes hipertensos con presiones arteriales elevadas presentaban más «declinación intelectual» una década después. Desde entonces muchos estudios transversales y longitudinales se han realizado vinculando la HTA y sus formas con el rendimiento cognitivo, su deterioro y las demencias. Así, Wallace et al. asociaron la HSA con el compromiso cognitivo en > 65 años en Iowa³, en la cohorte

del *Kungsholmen Project*, Guo et al. asociaron los cambios cognitivos tanto con valores elevados de presión arterial sistólica como diastólica⁴, Cacciatore et al. encontraron un comportamiento de curva en «U» de la presión arterial diastólica en la cual tanto los valores elevados como los bajos encontraban asociación⁵. Harrington et al. informaron en una muestra de hipertensos no-tratados >70 años que la *performance* cognitiva estaba comprometida en todos los dominios explorados comparados con normotensos⁶, nuestro grupo detectó, en un estudio epidemiológico que el 39,2% de los hipertensos presentaban disfunción ejecutiva⁷ y finalmente, en el *Epidemiology Vascular Aging y NAN-HES III*, Obisesan et al. observaron que en los pacientes hipertensos tratados y no-controlados y en los no-tratados no-controlados presentaban una caída en el rendimiento cognitivo del 4 y 8% respectivamente con respecto a los hipertensos tratados y controlados⁸.

Así como los estudios transversales podrían responder más a una asociación casual, los estudios longitudinales realizados a la fecha parecieran demostrar una relación de causalidad. Con 26 años de seguimiento la cohorte del *Framingham Heart Study* demostró que tanto los valores elevados de la presión arterial como la cronicidad de la HTA se asociaban inversamente con la función cognitiva⁹. El estudio *Honolulu-Asian Aging Study* (HAAS) concluyó que la presión arterial sistólica elevada en la edad media de la vida es un predictor de deterioro cognitivo y de EA en edades avanzadas de la vida¹⁰ y que por cada 10 mmHg de incremento en la presión arterial el riesgo de deterioro cognitivo leve aumenta un 7 y el 9% en caso de que el compromiso fuese severo. Dos estudios suecos realizados en las Universidades de Gotemburgo y Uppsala, con 15 y 20 años de seguimiento respectivamente, concluyeron que la HTA es un factor de riesgo para el deterioro cognitivo y la demencia^{11,12}. El estudio *Epidemiology Vascular Aging* (EVA) demostró que el riesgo de deterioro cognitivo fue menor en los HTA tratados que en los HTA no-tratados¹³ y el estudio finlandés (FINMONICA) observó que la combinación de presión arterial elevada ≥ 160 mmHg y colesterol elevado en la edad media de la vida representa un riesgo para la EA luego de 21 años de seguimiento¹⁴. Todos ellos marcan una clara evidencia del vínculo existente entre la HTA presente en las etapas medias de la vida y las alteraciones cognitivas desarrolladas en las etapas tardías.

¿Cuál es el daño que la hipertensión produce en el cerebro?

La enfermedad de pequeños vasos debida a la HTA condiciona la severidad de las lesiones subcorticales de la sustancia blanca (leucoaraiosis, infartos lacunares [IL] «silentes» o microhemorragias [MCH]). Estas lesiones de sustancia blanca (LSB), mal consideradas normales entre los integrantes del grupo etario > 60 años, siempre responden a un concepto patológico del cual puede o no conocerse su causalidad, siendo la HTA la más implicada. Es sabido que las LSB incrementan el riesgo de AVE, sin embargo otro riesgo adicional vinculado directamente con el volumen comprometido de la SB, es decir la «carga» de SB lesionada, es el de deterioro cognitivo y la demencia.

Hace más de una década atrás, el estudio *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC), investigó la asociación entre las LSB, la presión arterial y su control. Los investigadores observaron que la HTA estaba asociada a un incremento de las LSB, asociación que fue mayor en los sujetos hipertensos tratados no-controlados (OR 3,40; 2,30-5,03) que en los hipertensos tratados controlados (OR 1,94; 1,32-2,85)¹⁵. Recientemente, otro estudio, demostró que la presión arterial elevada precede a las LSB y el tratamiento de la HTA reduce tal progresión. En un seguimiento longitudinal de 5 años los investigadores pudieron observar que, el volumen de LSB incrementaba 0,08 ml/año en relación con la presión arterial sistólica y 0,09 ml/año en relación con la presión arterial diastólica¹⁶. Al igual que en estudio anterior la progresión fue mayor en los grupos tratado no-controlado y en el no-tratado no-controlado. La conclusión es clara, el adecuado tratamiento y control de la presión arterial puede evitar la progresión de las LSB. Después de 4 años de seguimiento, a más de 1.000 participantes sin AVE ni demencia previa, los investigadores del *Rotterdam study* concluyeron que la presencia de infartos lacunes silentes duplicaban el riesgo de declinación cognitiva (HR 2,26; 1,09- 4,70)¹⁷.

Ahora bien, la expresión clínica cognitiva de este daño guarda características singulares dado que, los distintos lóbulos y regiones cerebrales no soportan de igual forma el insulto vascular provocado por la HTA (hipoperfusión). La neocorteza ventral (polos frontales y temporales) es extremadamente más vulnerable a los cambios de perfusión, por ser la estructura cerebral más reciente en la evolución (filogenia). Por otra parte, la desmielinización subcortical, resultante de las LSB, interrumpe las vías de conexión entre las estructuras nucleares de la base del cerebro (caudado, globo pálido y tálamo) y la corteza pre-frontal (específicamente la dorsolateral), produciendo su «desafrentización» o desconexión. Este área del lóbulo frontal es responsable de la conducta «ejecutiva» y su daño resulta en un síndrome conocido como: «disfunción ejecutiva», característico de la lesión vascular del cerebro. Las funciones ejecutivas son un conjunto de habilidades cognitivas tales como la planificación, la atención, la memoria de trabajo, y la flexibilidad de pensamiento, necesarias para reconocer y resolver situaciones inesperadas y permitir un desempeño exitoso en las actividades de la vida diaria.

En 2005, en un estudio caso-control demostramos que los pacientes con HTA padecían mayor compromiso en los test neuropsicológicos (Trial Making Test y Stroop Test) que evaluaban las funciones ejecutivas en comparación con individuos no-hipertensos¹⁸ y que tal condición empeoraba en el tiempo (6 años de seguimiento) en forma independiente del control de la presión arterial¹⁹. En un abordaje epidemiológico que estudió un subgrupo de 425 hipertensos de una muestra total de 1.500 participantes, observamos que ser hipertenso incrementaba 5 veces la posibilidad de desarrollar disfunción ejecutiva (daño subcortical) (OR 5,21, IC 95% 4,07-6,67; p 0,0001), situación no observable con las alteraciones de la memoria semántica (daño cortical) donde solo incrementa el riesgo en 35% (OR 1,35, IC 95% 1,07-1,70; p0,01)⁷. Estos resultados concuerdan con otros estudios como el *Canadian study of Health and Aging*, conducido por Hachinski et al., que después de 5 años de seguimiento en una muestra de 900 pacientes, observaron que solo los hipertensos con disfunción ejecutiva progresaban su

deterioro cognitivo a la demencia (57 vs 28%; p < 0,05), en tanto no ocurría lo mismo en los hipertensos que presentaban solo alteraciones de la memoria ni en aquellos que presentaban afectación de ambos dominios²⁰. De manera que, la asociación entre tratamiento y control de la HTA, volumen y progresión de la LSB y declinación cognitiva con su patrón vascular la disfunción ejecutiva comienza cada vez a mostrarse más firme.

El problema de las demencias

Desde 1970 la demencia es reconocida como una epidemia. La Organización Mundial de la Salud informó en 2012²¹ que el número de personas con demencia en el mundo es de 35,6 millones y se proyecta que se duplique cada 20 años. Así, la demencia se convierte en un problema de salud pública prioritario. Más del 50% de todas las demencias son EA, un responden a la EA, un 10% aproximadamente corresponden a la forma vascular y las restantes se distribuyen entre la demencia por cuerpos de Lewy, la demencia frontotemporal y las formas tóxicas. Menos del 5% de los casos de EA tienen presentación temprana en la vida (< 65 años) y son formas de la enfermedad ligadas a mutaciones genéticas (en la proteína precursora de amiloide [PPA] o en las presenilinas 1 o 2) o a la trisomía del par XXI (síndrome de Down). En tanto, el 95% restante son los casos de EA tardíos, resultantes de una combinación de efectos entre la longevidad, los factores de riesgo (ApoE-ε4) y la enfermedad vascular.

Hasta la década de los 80 el diagnóstico de EA era realizado por exclusión. Incluso, la existencia de enfermedad vascular en el cerebro (*Diagnosis Statistical of Mental Disorders IV*) descartaba el diagnóstico de EA. El desarrollo en el conocimiento de la enfermedad permitió que en la actualidad la EA tenga criterios diagnósticos directos, reconociendo 3 estadios en su evolución: uno preclínico o presintomático que puede preceder hasta en 2 décadas al comienzo de la enfermedad, el segundo estadio clínico con patrones cognitivos característicos y el tercero, el estadio final de demencia con la pérdida progresiva para el paciente de su autonomía. A partir de estos avances científicos, se acumuló suficiente evidencia y la creencia de que la EA era una patología neurodegenerativa pura dio lugar a la contribución que la enfermedad vascular del cerebro presenta tanto en la aparición como en la progresión de la enfermedad. Entonces, si bien la acumulación de amiloide beta (Aβ) en las estructuras extracelulares de la corteza cerebral (dependiente del tipo de fragmentación que PPA sufra) es una condición necesaria, no es suficiente para desarrollar la EA.

De modo tal que, la expresión clínica de la demencia podría responder a la interacción de factores riesgo no modificables (edad, genética, Aβ cerebral), factores de riesgo cuya modificación depende de la implementación de políticas de salud (nutrición y educación) y factores de riesgo modificables (enfermedad vascular, principalmente la HTA). Así, la HTA, el factor de riesgo más prevalente y la principal causa de mortalidad a nivel mundial, cobra especial dimensión. Más aún y consolidando la idea, en la mayoría de las cohortes que estudiaron longitudinalmente la incidencia de la demencia en relación con la HTA, demostraron que contrario a lo esperado, por ser estos enfermos vasculares, era mayor el número de casos de EA que de demencia vascular.

La HTA no controlada y su daño sobre las estructuras vasculares del cerebro (LSB, IL y MH) no solo anticipan la aparición de la EA sino que impactan en forma negativa sobre el pronóstico y evolución de la enfermedad. Los pacientes hipertensos no controlados con diagnóstico de EA presentan una declinación cognitiva más acelerada que aquellos en quienes la presión arterial está controlada.

En 1997, Snowdon et al.²² demostraron cómo la presencia de infartos cerebrales modifica la expresión clínica de la EA. Las autopsias realizadas en los cerebros de un grupo de 102 participantes del *Nun study de Notre Dame* dieron cuenta de ello. Observaron que la presencia de infartos cerebrales en combinación con los hallazgos neuropatológicos que caracterizan la EA se relacionó con peor función cognitiva y mayor prevalencia de demencia durante la vida de los participantes, en relación con los cerebros con criterios de EA y sin infartos. Es decir, la lesión neurodegenerativa no fue causa suficiente para expresar un deterioro cognitivo o demencia.

Recientemente, Brickman et al.²³ ratifican estos hallazgos. Ellos examinaron la relación entre la injuria vascular del cerebro (cuantificación del volumen de LSB mediante resonancia magnética), los depósitos de A β (Pittsburg Compound B mediante tomografía por emisión de positrones) y sus asociaciones con la cognición (*Memory Box score* y Mini-mental test). Concluyeron que, la injuria vascular del cerebro se asoció con baja performance cognitiva en todos los dominios y en pacientes con deterioro cognitivo leve confiere riesgo futuro de EA. En tanto, los depósitos A β , independientes o asociados con la lesión vascular no fueron predictores de compromiso cognitivo. Estos resultados destacan la importancia del componente vascular sobre la cognición como una condición independiente y necesaria para el desarrollo de EA tardío, haciendo que las intervenciones destinadas a modificar el riesgo (tratamiento de la HTA) resulten como la mejor estrategia para la prevención de la demencia.

El constructo de nuestros recuerdos, la memoria, se aloja en el hipocampo. Esta estructura es el núcleo de los procesos degenerativos (atrofia) en la EA. La reducción en el tamaño del hipocampo (región cerebral vinculada a la memoria) ha sido considerada un criterio diagnóstico de EA. Sin embargo, Brickman et al. compararon la disminución del tamaño del hipocampo y el volumen de las LSB como predictores de incidencia de EA en una población de adultos (n = 717) sin demencia. Luego de 40 meses de seguimiento 46 participantes encontraron criterios de demencia (45 casos de EA y un caso de demencia vascular) siendo el volumen de las LSB mejor predictor que la pérdida de volumen del hipocampo (HR 1,19; p < 0,03)²⁴.

Las más recientes investigaciones sobre la EA determinaron que la caída de A β o el incremento de la proteína tau fosforilada en el líquido cefalorraquídeo son biomarcadores precoces que preceden en décadas a la aparición clínica de la EA. Nation et al.²⁵ observaron estudiando 177 voluntarios, con rango de edad entre 55 y 100 años, cognitivamente sanos que, existía correlación entre los niveles de A β y proteína tau con la presión de pulso. Relación que fue dependiente de la edad entre la década de los 50 y los 60 años.

Estos y otros estudios en la misma línea han demostrado que la patología cerebral en la EA es heterogénea, (vascular y neurodegenerativa). Más del 30% de los diagnósticos de demencia vascular coexisten con cambios degenerativos y entre el 60-90% de los casos de EA tardíos, presentan

enfermedad vascular del cerebro en forma concomitante. Así, la demencia vascular y la EA como entidades puras deben ser consideradas los extremos de un espectro en el cual se combinan ambos componentes. No obstante, el componente vascular parece ser el que condiciona el estadio y pronóstico de la demencia.

¿Puede el control de la hipertensión arterial prevenir la enfermedad de Alzheimer?

La demencia es un problema de salud complejo, una enfermedad crónica, multifactorial y dependiente del tiempo que se encuentra en expansión. De manera que prevenir esta expansión epidemiológica mediante el control de los factores de riesgo modificables (HTA) significa retrasar los casos de demencia o EA. Con este planteo, la respuesta a la pregunta parece ser afirmativa. Varios estudios han demostrado, de acuerdo a las categorías de la HTA consideradas que los pacientes hipertensos tratados y controlados con respecto a los tratados no-controlados presentan menor «carga» o volumen de LSB, menor progresión de las LSB, menos depósitos de A β y menor compromiso cognitivo. Estos hechos hicieron que la *World Alzheimer International* advirtiera, en su reporte de 2011, sobre la importancia del diagnóstico temprano de la enfermedad y de las intervenciones farmacológicas sobre los factores de riesgo cardiovascular asociados a la EA. Si bien reconoce que los antihipertensivos y las drogas hipolipemiantes (estatinas) no disminuyen la incidencia de demencia cuando son iniciadas en etapas avanzadas de la vida, sí destaca el papel que las mismas desempeñan cuando son implementadas en etapas medias de la vida. De manera que, el control de la HTA, conjuntamente con otros factores de riesgo que comprometen la salud vascular, parece ser el punto sobre el que podemos actuar al menos, para retrasar la aparición de la demencia.

El primer estudio diseñado (doble ciego, placebo-controlado) sobre la hipótesis que la demencia vascular puede prevenirse fue el *Systolic Hypertension in Europe - Syst-Eur*²⁵. Este estudio formó parte del *Vascular Dementia Project* y fue realizado en 106 centros de 19 países de Europa. Su objetivo fue demostrar como el tratamiento intensivo de la HTA (nitrendipina + hidroclorotiazida y enalapril) prevenía los nuevos casos de demencia vascular en personas > 60 años con HTA sistólica aislada. A los 2 años de su inicio quedó demostrado que el tratamiento antihipertensivo se asociaba con una reducción en la incidencia de demencia del 50%, en otras palabras, tratar 1.000 pacientes hipertensos durante 5 años prevenía 19 casos de demencia. Además, fue interesante que de los 32 casos de demencia registrados 23 fueron EA (71,8%) y solo 2 casos fueron demencia vascular (6,2%). La continuación del estudio en su fase abierta ratificó que con el paso del tiempo la incidencia de demencia disminuía aún más (55%). En definitiva los casos de demencia disminuían de 7,4 a 3,3 casos/1.000 pacientes/año (p < 0,001). El segundo estudio, *Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS)*²⁶, (utilizando perindopril asociado a indapamida), mostró una reducción en la declinación cognitiva del 19% y una reducción del 34% en la incidencia de demencia en pacientes con AVE recurrente. Por último el estudio

*Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)*²⁷, (ramipril) no solo demostró que con una modesta reducción de la presión arterial (PAS 3,8 mmHg y PAD 2,8 mmHg), disminuía el riesgo relativo de AVE en 32% y en 61% el de AVE fatal sino que, se reducía en 41% el deterioro cognitivo relacionado con el AVE. De los 3 estudios solo el primero fue diseñado para evaluar resultados cognitivos. Otros estudios tales como: el *Systolic Hypertension in Elderly Program (SHEP)*, el *Study on Cognition and Prognosis in Elderly (SCOPE)*, el *Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes trial (PROFESS)* o el *Hypertension in Very Elderly Trial (HYVET-COG)*, considerados como negativos, han informado reducciones de aproximadamente 10% en la incidencia de demencia. Si bien, estos no alcanzaron resultados con significación estadística sobre los parámetros cognitivos evaluados, no deja de significar una diferencia «clínica» importante.

En la última década, la activación del sistema renina-angiotensina (SRA) ha sido postulado como el nexo entre las enfermedades vasculares y las enfermedades cognitivas, incluida la EA. De manera que, a la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) se le atribuye un papel inhibitorio en la agregación del A β in vitro, la elevación de Angiotensina II (Ang-II) pareciera inhibir el sistema colinérgico (sistema neurotransmisor), el *up-regulation* de la nepesilina (una enzima en la cadena proteolítica del angiotensinógeno) degradaría el A β y a la Ang-IV se le adjudica un papel en el proceso cognitivo de adquisición y aprendizaje. A su vez la activación de los receptores AT1 (injurias vascular, isquemia e hipoxia) desencadenaría el *up-regulation* de los AT2 (diferenciación neuronal y regeneración axonal). Entonces el uso de los antagonistas del receptor de Ang-II (ARA2) mostraría beneficios sobre el uso de IECA ya que, además de no interrumpir la degradación del A β mediada por la ECA, se reducen los efectos del receptor AT1 favoreciendo la unión de la Ang-II al receptor AT2 y confiriendo una posible protección cognitiva. Wolozin et al.²⁸ demostraron en 3 cohortes de una base de datos anidada de la *US Department of Health System Veterans Affairs*, que el uso de ARA (candesartan) disminuyó la incidencia de demencia o EA en el 55% y la progresión de los cuadros ya diagnosticados de demencia en el 70%. Por su parte, Davies et al.²⁹ analizaron también una base de datos anidada de pacientes en la atención primaria de *United Kingdom* y observaron similares resultados, el riesgo de EA fue 53% más bajo en aquellos que recibían ARA comparados con otros antihipertensivos. Finalmente, Hajjar et al.³⁰ testearon también esta hipótesis. En un estudio caso-control, randomizado, doble ciego, comparó el efecto de candesartan, lisinopril e hidroclorotiazida en 53 pacientes hipertensos y demostró, en este caso, la mejoría de un dominio cognitivo específico: «la función ejecutiva» luego de 12 meses de seguimiento en el grupo tratado con candesartan. Posteriormente, el mismo autor³¹ dio a conocer la primera evidencia humana en la que el uso de ARA tiene un efecto benéfico selectivo sobre el metabolismo A β . Sobre 890 autopsias de cerebros de pacientes hipertensos referidas desde 20 centros de EA de los EE. UU., concluyó que el diagnóstico de EA fue menos probable (menos depósitos de A β) entre quienes recibían ARA (32-35% más bajo dependiente de los criterios utilizados). Sumado a ello, los datos de 601 autopsias de cerebro realizadas a los

participantes del estudio HAAS, demostraron que los pacientes hipertensos que recibían β -bloqueantes tenían menos lesiones de tipo Alzheimer (placas de A β y ovillos neurofibrilares) y menos lesiones vasculares de la sustancia blanca que, aquellos que no recibieron tratamiento o en quienes recibían otra clase de drogas³². Aunque sin clara explicación, su efecto inhibitorio sobre la renina podría estar actuando de consuno a la disminución de la Ang-II.

De manera que la modulación del SRA pareció cobrar relevancia no solo en la prevención de la patología cardiovascular sino que su inhibición aportaría beneficios sobre el componente cognitivo de los pacientes hipertensos. En especial, los ARA parecían tener una indicación por sobre la IECA. Más allá de mejorar la función endotelial y la inflamación, los efectos mediados a través del receptor AT2 sobre el metabolismo del A β y las vías colinérgicas parecieron aportar un beneficio extra. No obstante, serán necesarios más estudios a gran escala, estandarizando incluso los métodos de evaluación cognitiva.

Opiniones finales

Queda claro entonces que las bases genéticas, interactuando con factores ambientales, son responsables de los casos esporádicos o tardíos de la EA, colocando al control de la enfermedad vascular como uno de los pilares en la prevención de esta enfermedad. Desde este punto de vista, debe tenerse en claro que hablar sobre consecuencias neurológicas de la HTA resulta perimido y enfoca el problema solo en el daño anatómico que la enfermedad vascular puede ocasionar en el cerebro. La creciente evidencia demuestra la existencia de un *continuum* cognitivo que puede progresar desde los estados cognitivos normales hasta el deterioro cognitivo leve o demencia, pasando incluso por ciertos cuadros depresivos de presentación tardía (que no son motivo de esta revisión) teniendo como substrato fisiopatológico el daño vascular hipertensivo subclínico del cerebro que comienza en etapas medias de la vida para manifestarse como enfermedades cognitivas en las etapas tardías. Así, la forma de evitar la expansión epidémica de las demencias, dependerá de una actitud preventiva enfocada en el control estricto de la HTA. No caben dudas de que la HTA no es uno, sino el más importante, de los factores de riesgo modificables asociados con la aparición de demencia. Su control es la actitud preventiva que debemos adoptar para evitar la expansión epidémica de las demencias. Esperar el «tratamiento» contra la EA (necesario por cierto), no modificará la prevalencia de la enfermedad en los próximos años, al contrario la aumentará. De manera que «prevenir» es la estrategia adecuada si queremos disminuir los casos futuros de EA. Sí podemos retrasar en 5 años la aparición de la enfermedad demencial la prevalencia caerá a un 50%. Así, la prevención se convierte en la estrategia adecuada para enfrentar una enfermedad epidémica por hoy incurable.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, Hofman PA, Lodder J, de Leeuw PW. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. *J Hypertens*. 2009;27:846–53.
2. Wilkie F, Eisdorfer C. Intelligence and blood pressure in the Aged. *Science*. 1971;172:959–62.
3. Wallace RB, Lembe JH, Morris MC, Goodenberger M, Kohout F, Hinrichs JV. Relationship of free-recall memory to hypertension in the elderly: The Iowa 65+ Rural Health Study. *J Chronic Dis*. 1985;38:475–81.
4. Guo Z, Fratiglioni L, Winblad B, Viitanen M. Blood pressure and performance on the Mini-Mental State Examination in the very old. Cross-sectional and longitudinal data from the Kungsholmen Project. *Am J Epidemiol*. 1997;145:1106–13.
5. Cacciatore F, Abete P, Ferrera N, Paolisso G, Amato L, Canonico S, et al. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population. *J Hypertens*. 1997;15:135–42.
6. Harrington F, Saxby BK, McKeith IG, Wesnes K, Ford GA. Cognitive performance in hypertensive and normotensive older subjects. *Hypertension*. 2000;36:1079–82.
7. Vicario A, del Sueldo M, Fernández RA, Enders J, Zilberman J, Cerezo GH. Cognition and vascular risk factors: An epidemiological study. *Int J Hypertension*. 2012;6, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/783696>. ID 783696.
8. Obisesan TO. Hypertension and cognitive function. *Clin Geriatr Med*. 2009;25:259–88.
9. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, Cobb J, White LR. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive function: The Framingham study. *Am J Epidemiol*. 1993;138:353–64.
10. Launer LJ, Ross GW, Petrovich H, Masaki K, Foley D, White LR, et al. Midlife blood pressure and dementia: Honolulu-Asian Aging Study (HAAS). *Neurobiol Aging*. 2000;21:49–55.
11. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996;347:1141–5.
12. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: A 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*. 1998;31:780–6.
13. Tzourio C, Dufouil C, Ducemetriere P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: A longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of vascular aging*. *Neurology*. 1999;53:1948–52.
14. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: Longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;322:1447–51.
15. Liao D, Cooper L, Cai J, Tyroler HA, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC Study. Atherosclerotic Risk in Community Study (ARIC). *Stroke*. 1996;22:2262–70.
16. Verhaaren B, Vernooij MK, Boer R, Arfan Ikram M, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, et al. High blood pressure and white matter lesion progression in the general population. *Hypertension*. 2013;61:1354–9.
17. Vermeer SA, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Eng J Med*. 2003;348:1215–22.
18. Vicario A, Martinez CD, Barreto D, Diaz Casale A, Nicolosi L. Hypertension and cognitive decline: Impact on executive function. *J Clin Hypertens*. 2005;7:598–604.
19. Vicario A, del Sueldo M, Zilberman J, Cerezo G. Cognitive evolution in hypertensive patients: A six-years follow-up. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:1–5.
20. Oveisgharan S, Hachinski V. Hypertension, executive dysfunction and progression to dementia. The Canadian study of health and aging. *Arch Neurol*. 2010;67:187–92.
21. World Health Organization. [consultado 27 Abr 2014]. Disponible en: www.who.int/entity/mental_health/media/investing_mnh.pdf
22. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Marksbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer Disease. The Nun Study. *JAMA*. 1997;277:813–7.
23. Provenzano FA, Muraskin J, Tosto G, Narkhede A, Wasserman BT, Griffith EY, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. White matter hyperintensities and cerebral amyloidosis necessary and sufficient for clinical expression of Alzheimer disease? *JAMA Neurol*. 2013;70:455–61.
24. Brickman AM, Provenzano FA, Muraskin J, Manly JJ, Blum S, Apa Z, et al. Regional white matter hyperintensity volume, not hippocampal atrophy, predicts incident Alzheimer disease in the community. *Arch Neurol*. 2012;69:1621–7.
25. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 9137 and The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur). *Ann Intern Med*. 2002;162:2046–55.
26. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358:1033–41.
27. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, et al., HOPE Investigators. Heart Outcome prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: Double blind randomized trial. *BMJ*. 2002;324:699–702.
28. Li NC, Lee A, Whitmer RA, Wolozin B. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: Prospective cohort analysis. *BMJ*. 2010;340:b5465.
29. Davies NM, Kehoe PG, Ben-Shlomo Y, Martin RM. Associations of anti-hypertensive treatments with Alzheimer's disease, vascular dementia, and other dementias. *J Alzheimers Dis*. 2011;26:699–708.
30. Hajjar I. Effects of anti-hypertensive Therapy on cognitive function in early executive cognitive impairment: A double-blind randomized clinical trial. *Arch Int Med*. 2012;172:442–3.
31. Hajjar I, Brown N, Mark WJ, Chui H. Impact of angiotensin receptors blockers on Alzheimer's disease neuropathology in a large brain autopsy series. *Arch Neurol*. 2012;69:1632–8.
32. White L, Gelber R, Launer L, Zarow C, Sonnen J, Uyehara-Lock J. Beta Blocker Treatment of Hypertensive Older Persons Ameliorates the Brain Lesions of Dementia Measured at Autopsy: the Honolulu-Asia Aging Study. The study was presented at the American Academy of Neurology's 65th Annual Meeting in San Diego, March 16 to 23, 2013. Disponible en: <http://www.aan.com/globals/axon/assets/10428.pdf>