



REVISIÓN

El impacto cognitivo-conductual de la hipertensión



A. Vicario* y G.H. Cerezo

Unidad Corazón-Cerebro, Servicio de Prevención Cardiovascular, ICBA-Instituto Cardiovascular, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 11 de enero de 2020; aceptado el 13 de abril de 2020

Disponible en Internet el 17 de mayo de 2020

PALABRAS CLAVE

Hipertensión arterial;
Deterioro cognitivo;
Demencia;
Enfermedad de
Alzheimer;
Depresión de inicio
tardío;
Lesiones de sustancia
blanca

Resumen La hipertensión arterial es considerada el principal factor de riesgo vascular modificable que causa daño en forma silente en los vasos del cerebro. Esta injuria vascular cerebral podría ser el núcleo común que justifique los síntomas cognitivos (deterioro cognitivo, demencia y enfermedad de Alzheimer) y conductuales (depresión de inicio tardío) del daño de órgano blanco mediado por la hipertensión arterial. El conocimiento incompleto sobre los complejos vínculos fisiopatológicos que relacionan la hipertensión arterial con los cambios cognitivo-conductuales soslaya la participación del cerebro como órgano blanco subestimando el riesgo cardíaco y cerebrovascular. La convergencia de deterioro cognitivo, depresión e hipertensión arterial en adultos mayores, advierte sobre la necesidad de una evaluación integral que permita planificar el tratamiento, mejorar pronóstico y contribuir a la disminución del riesgo de demencia y su incidencia.

© 2020 SEH-LELHA. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Arterial hypertension;
Cognitive
impairment;
Dementia;
Alzheimer's disease;
Late-life depression;
White matter lesions

The cognitive-behavioural impact of hypertension

Abstract Arterial hypertension is considered the main modifiable vascular risk factor that causes silent damage to brain vessels. This vascular brain injury could be the common nucleus that justifies the cognitive (cognitive impairment, dementia and Alzheimer's disease) and behavioural symptoms (late-life depression) of target organ damage mediated-hypertension. Incomplete knowledge about the complex pathophysiology that links hypertension with cognitive-behavioural changes is overlooking brain involvement and underestimating cardio and cerebrovascular risk. The confluence of cognitive impairment, depression and arterial hypertension in elderly adults, warns of the need for a comprehensive evaluation to plan treatment, improve prognosis and contribute to reducing the risk of dementia and its incidence.

© 2020 SEH-LELHA. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: augusto.vicario@gmail.com (A. Vicario).

La hipertensión arterial (HTA), la demencia y la depresión son 3 patologías crónicas, con alta prevalencia en la etapa adulta de la vida. En el mundo, un billón de personas padece HTA; se estima que 50 millones de personas viven con demencia y 300 millones sufren algún trastorno depresivo¹. Las 3 patologías son causa de discapacidad, contribuyen a la carga mundial de morbilidad e interactúan en forma compleja al mismo tiempo en el mismo órgano: el cerebro. Coincidente con las estadísticas mundiales, en nuestro país (Argentina) una de cada 3 personas con HTA desconoce su condición, su presión arterial no está controlada² y sufre deterioro cognitivo^{3,4} o depresión⁵.

El cerebro es uno de los principales órganos blanco de la HTA y el principal «factor de riesgo vascular modificable» para desarrollar demencia según la Alzheimer's Disease International⁶. En 2017, la Lancet Commissions sobre Prevención, Intervención y Cuidado de la Demencia concluyó que el 35% de las demencias pueden ser explicadas por la combinación de factores de riesgo vasculares, no vasculares y conductuales, recomendando que el tratamiento activo de la HTA en la etapa media de la vida (entre los 45 y 65 años) y en personas mayores de 65 años reduce la incidencia de demencia (RR 1,6; IC del 95%, 1,16-2,24), así como las intervenciones sobre otros factores de riesgo, tales como la depresión (RR 1,9; IC del 95%, 1,55-2,33) retrasan o previenen uno de cada 3 casos de demencia⁷.

Es así que el conocimiento sobre el daño cerebral mediado por la HTA se convierte en un imperativo tanto en el diagnóstico como en la clasificación del riesgo cardiovascular. El concepto actual por el cual las consecuencias cognitivo-conductuales de la HTA se manifiestan al menos una década después que los procesos patológicos hayan comenzado a dañar el cerebro en forma silente debería mover nuestro foco de atención e identificar los factores de riesgo y predictores, y cambios preclínicos que permitan diagnósticos precoces. De manera que reducir el riesgo, diagnosticar y tratar estas condiciones se convierta en una prioridad de los sistemas de salud pública.

Este artículo tiene como objetivo describir cómo los trastornos cognitivos (deterioro cognitivo, demencia) y conductuales (depresión vascular) observados en pacientes hipertensos son la expresión clínica de la lesión vascular del cerebro mediada por la HTA. A tal fin, los autores han realizado una revisión no sistemática sobre el tema utilizando la base de datos de MEDLINE, bibliografía incluida en otros artículos de revisión, en trabajos originales y estudios epidemiológicos seleccionados sobre el tema, juntamente con datos surgidos de investigaciones propias.

El impacto sobre la vasculatura cerebral

Más allá de la lesión macrovascular cerebral (isquémica o hemorrágica) y sus consecuencias neurológicas (déficits cognitivos o motores), los pacientes con HTA sufren una lesión silente en los pequeños vasos subcorticales que dañan la sustancia blanca (SB) (lesiones de SB [LSB]) y los núcleos grises de la base, cuya expresión clínica resulta en compromiso de la funciones cognitivas y conductuales. Así, el término «deterioro cognitivo vascular» y «depresión vascular» son utilizados para incluir las formas de deterioro cognitivo y depresión relacionadas con la enfermedad

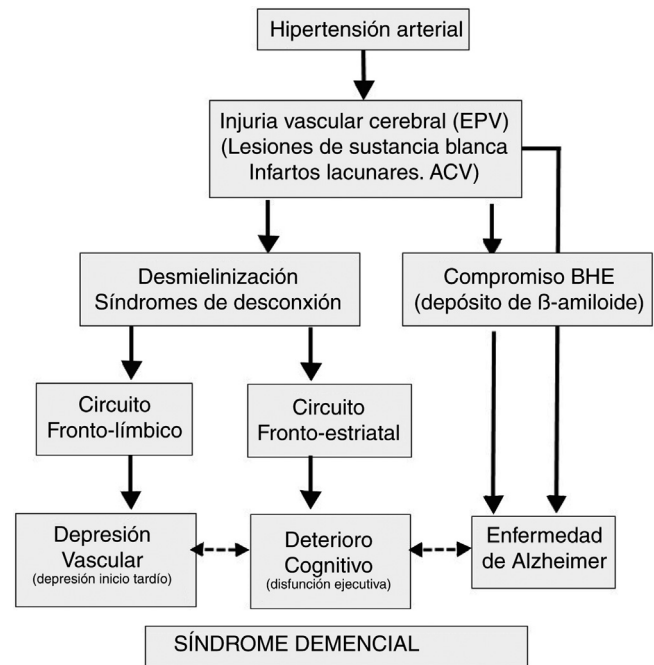


Figura 1 El síndrome cognitivo-conductual es el subrogante de la lesión del cerebro como órgano blanco de la hipertensión arterial. La lesión vascular del cerebro mediada por la HTA desmieliniza y desconecta los circuitos fronto-límbicos y fronto-estriatales, compromete la barrera hematoencefálica y contribuye a la progresión de la enfermedad de Alzheimer. La DIT (depresión vascular), el deterioro cognitivo (disfunción ejecutiva predominante, no excluyente) y la enfermedad de Alzheimer interaccionan e incrementan el riesgo de síndromes demenciales.

ACV: ataque cerebrovascular; BHE: barrera hematoencefálica; DIT: depresión de inicio tardío; EPV: enfermedad de pequeños vasos; HTA: hipertensión arterial.

de pequeños vasos (EPV)⁸ (fig. 1). No obstante, cuándo la «carga» de LSB incrementa el riesgo de trastornos cognitivo-conductuales y cuándo deben ser consideradas un hallazgo frecuente en individuos normales continúa siendo materia de debate, con resultados controversiales^{9,10}. La EPV adopta distintas formas de presentación, extensas áreas de desmielinización tales como las observadas en la enfermedad de Binswagner, infartos lacunares aislados o con ubicación estratégica, dilatación de los espacios perivasculares y microhemorragias¹¹. Su particular distribución en el «centro encéfalo vascular» (el área filogenéticamente más antigua del cerebro)¹² responde a la vulnerabilidad anatómica de las arterias subcorticales (arterias cortas, rectas y sin colaterales que reciben la onda de presión arterial en forma directa desde las grandes arterias). Las LSB cobran significado clínico habida cuenta que su ubicación y volumen incrementan el riesgo del ataque cerebrovascular (ACV), deterioro cognitivo, demencia, depresión y muerte¹³.

En la década de los 90, el Cardiovascular Health Study (estudio CHS) concluyó que las LSB no pueden ser consideradas benignas. Si bien el 80% de los más de 3.000 participantes estudiados presentaban LSB leves, en los restantes (formas severas) las LSB mostraron un incremento en forma lineal conforme aumenta la presión arterial sistólica

y fueron relacionadas con deterioro cognitivo y trastornos motrices (trastornos en la marcha)¹⁴. Después de 11 años de seguimiento, los autores demostraron que los participantes en quienes la carga de LSB progresó en solo 5 años experimentaron la misma declinación cognitiva que los participantes cuyas LSB no aumentaron en 10 años¹⁵. Por su parte, tanto el Atherosclerosis Risk in Communities Study (estudio ARIC)¹⁶, como el Rotterdam study¹⁷, este un estudio de cohorte poblacional en Holanda, concluyeron que la progresión de las LSB fue menor en los hipertensos tratados y controlados comparados con los hipertensos no tratados y no controlados, hallazgo independiente de la carga de LSB basal. Finalmente, en la cohorte poblacional del Three City-Dijon study pudo observarse que tanto las LSB como los infartos cerebrales incrementaron el riesgo de ACV, pero solo las LSB (especialmente las de ubicación periventricular) fueron asociadas con riesgo aumentado de demencia¹⁸.

La edad, al igual que la trayectoria de la presión arterial, modifican la asociación entre la HTA y la demencia. Los estudios mencionados han observado las consecuencias de la lesión vascular cerebral en un período comprendido entre la edad media y la etapa tardía de la vida, pero recientes publicaciones dan cuenta de resultados diferentes según se explore el período anterior (jóvenes y adultos jóvenes) o posterior (adultos mayores y muy mayores). El estudio Insight 46¹⁹ (una cohorte de británicos nacidos en 1946) observó que la carga de factores de riesgo vasculares (agrupados en el *score* de riesgo cardiovascular de Framingham) en adultos jóvenes evaluados desde los 36 años se asoció en forma significativa con más LSB y menor volumen cerebral total a los 70 años. Otro estudio alemán realizado en la ciudad de Leipzig²⁰ asoció los valores de presión arterial > 120-80 mmHg con la disminución del volumen de la materia gris en adultos mayores en regiones reconocidas como vulnerables a los efectos de la HTA (hipocampo, amígdala, lóbulos frontal y parietal). Más aún, la cohorte de jóvenes finlandeses (Young Finns Study)²¹ seguida durante 31 años demostró que la presión arterial sistólica elevada (por encima del percentil 75) entre los 6 y 12 años se asoció en forma independiente y con características dosis-respuesta con disminución de la performance cognitiva (memoria y aprendizaje) en la edad media de la vida. En contrapartida, en el extremo opuesto, la HTA en adultos mayores no pareciera ser un factor de riesgo para desarrollar demencia. El Whitehall II study²², una cohorte de 10.300 funcionarios públicos de Londres seguidos durante 24 años, demostró que la presión sistólica > 130 mmHg incremento el riesgo de demencia en adultos de 50 años (HR 1,38; IC del 95%, 1,11-1,70) pero no en los adultos mayores entre 60 y 70 años. Más aún, el 90 Plus Study²³ concluyó que los participantes con HTA de inicio tardío (90 o más años) presentaban menor riesgo de demencia (HR -0,37; p = 0,004) comparado con aquellos en quienes la HTA se inició entre los 80-89 años (HR -0,58; p = 0,04).

Es así que el volumen cerebral y la presencia de LSB (leucoaraiosis) pueden variar entre el 11 y el 21% en la edad media de la vida hasta el 64-94% en adultos mayores (dependiente de la edad y la población estudiada)¹⁰. Pero lo cierto es que el impacto de la HTA y otros factores de riesgo vasculares desde la infancia/adolescencia hasta la edad adulta incrementan el riesgo de ACV, depresión de inicio tardío (DIT), deterioro cognitivo y demencia,

y su progresión pareciera depender del tratamiento y control de la presión arterial^{16,17}. En tal sentido, el Systolic Blood Pressure Intervention Trial-Memory and Cognition in Decreased Hypertension (estudio SPRINT-MIND)²⁴, un subestudio del SPRINT trial, demostró la eficacia del tratamiento antihipertensivo intensivo. En una muestra de hipertensos sin ACV o demencia, un objetivo < 120 mmHg redujo en un 19% la incidencia de deterioro cognitivo leve (HR 0,81; IC del 95%, 0,69-0,95) y en un 15% la incidencia del *end-point* compuesto deterioro cognitivo leve más probable demencia (HR 0,85; IC del 95%, 0,74-0,97). Observando, además que la progresión del volumen de LSB fue más lenta (0,28 cm³ vs. 0,92 cm³) comparada con el grupo de tratamiento estándar (presión sistólica < 140 mmHg).

El impacto sobre la enfermedad de Alzheimer

La etiología más frecuente de la demencia, incluso en pacientes con HTA, es la enfermedad de Alzheimer (EA). La HTA y la EPV desempeñan un papel importante en el comienzo o la evolución del deterioro cognitivo y la demencia en pacientes con EA esporádica (la forma más frecuente de la EA, 95% de prevalencia). El Systolic Hypertension in Europe (estudio Syst-Eur) demostró que el tratamiento intensivo de la HTA reducía en un 55% el riesgo de demencia y, contrario a su objetivo primario (prevención de la demencia vascular), el 66% de los casos registrados en los 4 años de seguimiento (41/62 casos) fueron diagnosticados como EA²⁵. En tanto, el Nun study, cuyos datos fueron publicados en 1997, soporta el papel de la enfermedad vascular cerebral en el desarrollo de la EA esporádica. Después de analizar 678 necropsias cerebrales, quedó demostrado que la expresión clínica del deterioro cognitivo solo se observaba cuando la enfermedad neurodegenerativa (criterios neuropatológicos de EA) se asocia con daño vascular (infartos lacunares)²⁶. Otro estudio reciente, el Adult Changes in Thought study (basado en 405 autopsias) demostró que la severidad del compromiso cognitivo se asocia de forma significativa con la magnitud o la extensión del daño vascular del cerebro (componente vascular)²⁷. Así como la extensión del componente neurodegenerativo no varió en forma significativa entre los grupos clasificados de acuerdo con el *status* cognitivo previo al fallecimiento (criterios de EA entre el 97 y el 100%, e inclusiones de cuerpos de Lewy entre el 12 y el 20%), la magnitud del componente «vascular» osciló entre el 32% en el grupo con alta *performance* cognitiva y el 64% en los casos de deterioro cognitivo o demencia avanzada.

Estas investigaciones soportan la hipótesis por la cual la demencia degenerativa y la demencia vascular son los extremos de un espectro en el que el componente vascular (ACV, EVP, infartos cerebrales) podría contribuir en precipitar y condicionar la expresión clínica de la EA. De igual forma, la presentación clínica de las demencias mixtas (demencia tipo vascular vs. demencia tipo Alzheimer) dependerá del predominio de un componente por sobre el otro^{28,29}.

La HTA también daña en forma temprana la integridad de la barrera hemato-encefálica (BHE) y, como consecuencia, su permeabilidad. Con la utilización de secuencias especiales en las imágenes de resonancia magnética (RM) que aumentan el contraste dinámico, es factible demostrar que la permeabilidad cambia con relación al área

lesionada. Áreas con permeabilidad reducida dentro de las LSB, áreas que rodean las LSB con aumento de la permeabilidad e incluso zonas de SB en apariencia normal en las que la permeabilidad experimenta cambios^{11,30-32}. La BHE está conformada por una capa de células endoteliales con permeabilidad selectiva que regula el pasaje bidireccional entre la sangre y el cerebro de ciertas sustancias que podrían ser tóxicas para el encéfalo. El aclaramiento de la proteína β -amiloide, la base patológica de la EA, es una de ellas³³. Es así que la lesión hipertensiva sobre los vasos cerebrales y el compromiso endotelial de la BHE son considerados, hoy día, excluyendo la etiología genética, la principal causa de depósito de β -amiloide cerebral (extraneuronal) o arteriolar (angiopatía amiloide cerebral)³⁴. Nation et al. demostraron que la disminución de la proteína tau y el incremento de la proteína amiloide β 1-42 en el líquido cefalorraquídeo de individuos entre 50 y 60 años con función cognitiva normal son una función directa de los valores de la presión de pulso³⁵. En tanto, Rodrigue demostró el aumento de los depósitos de β -amiloide cerebral en una muestra de pacientes hipertensos con riesgo genético (ApoE- ϵ 4 positivo), independiente de su condición frente al tratamiento antihipertensivo³⁶. De manera que, tanto a través de la enfermedad cerebrovascular como a través de la disrupción de la BHE, la HTA contribuye a precipitar el deterioro cognitivo en pacientes con EA.

Impacto sobre la función cognitiva

En 1971, Wilkie y Eidorfer publicaron en la revista *Science*³⁷ un artículo en el cual demostraban que la HTA estaba relacionada con «significativos cambios intelectuales en los adultos mayores». Dos décadas después, 4 estudios longitudinales confirmaron este hallazgo. En 1993, Merrill et al., analizando la cohorte del Framingham Heart Study³⁸ demuestran que la HTA se asocia a «procesos patogénicos que pueden causar deterioro cognitivo». En 1995, Launer et al. publican los resultados del Honolulu-Asian Aging Study (HAAS)³⁹, una cohorte de japoneses-americanos residentes en Hawái en quienes observaron que la «presión arterial sistólica elevada en la edad media de la vida es un predictor de declinación cognitiva en la edad adulta». En 1996, Skoog et al. (cohorte de Gotemburgo)⁴⁰ concluyen que la HTA incrementa el riesgo de demencia 15 años después «por inducir EPV y lesiones en la SB». Finalmente, en 1998, Kilander et al. demuestran la fuerte asociación existente entre la HTA no tratada y el deterioro cognitivo⁴¹.

La contribución vascular al deterioro cognitivo y en especial el impacto de la HTA han sido reconocidos en las declaraciones científicas conjuntas emitidas por la American Heart Association, la American Stroke Association y la International Alzheimer's Disease^{42,43}. Desde el año 2000 hasta la actualidad, las publicaciones crecieron en forma exponencial. Diferentes estudios intentaron asociar diversas variables de la HTA, tales como la rigidez arterial, la pulsatilidad central, la variabilidad de la presión arterial, el tratamiento antihipertensivo, la clase de fármacos, etc., con los déficits cognitivos, la demencia e incluso la EA. Sin embargo, y debido a las diferentes metodologías y herramientas diagnósticas utilizadas, así como a las características de la población estudiada y los tiempos de

seguimiento, algunos resultados pueden ser aún controvertidos. Tal vez, el principal error radique en pretender generalizar las observaciones que solo abarcan un período determinado en la trayectoria de la HTA. En tal sentido, investigaciones recientes han permitido entender la relación entre la HTA y los resultados cognitivos estudiando el comportamiento temporal o trayectoria de la HTA. Un reciente análisis del estudio ARIC⁴⁴ antes mencionado analizó la trayectoria de la HTA en un período de 24 años (desde la edad media hasta etapas avanzadas de la vida), pudiendo identificar 2 patrones asociados con riesgo aumentado de deterioro cognitivo y demencia. Uno, el paciente hipertenso en la edad media que permanece hipertenso en la edad avanzada, patrón hipertensión/hipertensión (OR 2,83; IC del 95%, 2,40-3,35 por 100 personas/año), en quienes el riesgo aumenta más de 2 veces y media. Dos, aquel paciente en quien la presión arterial elevada en la edad media desciende en la edad avanzada, patrón hipertensión/hipotensión (OR 4,26; IC del 95%, 3,40-5,32 por 100 personas/año), en quienes el riesgo se cuadruplica. Estos resultados soportan observaciones previas realizadas en el estudio HAAS³⁹, en el cual la HTA en la edad media incrementa el riesgo de demencia en la edad avanzada (patrón hipertensión/hipertensión) y en la cohorte poblacional de Gotemburgo⁴⁰, en la cual la caída de la presión arterial en hipertensos previos fue predictor del comienzo de la demencia (patrón hipertensión/hipotensión).

En el estado actual del conocimiento, es evidente que los individuos con HTA están en riesgo de desarrollar demencia. El 33% de los individuos hipertensos incluidos en el estudio Corazón-Cerebro en Argentina⁴ presentaban riesgo de demencia estimado mediante el Cardiovascular risk factors, aging and dementia (CAIDE dementia risk score)⁴⁵, un *score* cuya puntuación resulta de la combinación de factores de riesgo vasculares y no vasculares. Nuestras observaciones demostraron además una correlación lineal entre el puntaje del *score* (número de factores de riesgo) y el *status* cognitivo actual (resultado de los test cognitivos)⁴⁶. Si bien el CAIDE *score* fue diseñado para predecir el riesgo futuro de demencia (a 20 años); este hallazgo no solo soporta el papel de los factores de riesgo vasculares y no vasculares en el desarrollo del deterioro cognitivo, sino que podría convertirse en una herramienta útil para explorar el *status* cognitivo actual a través de la «carga» de factores de riesgo.

La HTA no afecta a todos los dominios cognitivos por igual. La EVP desmieliniza la SB y desconecta circuitos córtico-subcorticales. La desconexión entre la corteza prefrontal dorso-lateral y los ganglios de base resulta en compromiso de las funciones ejecutivas⁴⁷. Estas funciones representan habilidades intelectuales y motoras complejas, tales como el pensamiento abstracto, la atención, la planificación, la visuoespacialidad, los mecanismos inhibitorios, la toma de decisiones, etc., propias de los seres humanos. Coincidente con otros autores, los estudios de investigación clínica realizados por nuestro grupo de trabajo entre 2005 y 2018 reunieron los resultados cognitivos de más de 2.000 pacientes hipertensos (tabla 1). Así, pudimos demostrar que el compromiso de las funciones ejecutivas es más frecuente en pacientes hipertensos que en la población normotensa^{4,48,49}, que la disfunción progresa (en comparación con otros dominios cognitivos tales como la memoria), que tal progresión es independiente del control de la PA⁵⁰ e incluso que la

Tabla 1 Prevalencia de deterioro cognitivo global y disfunción ejecutiva en hipertensos

Estudio	Edad de la población Objetivo	Muestra (n) HTA vs. no HTA	Cognición global MMSE \leq 24 HTA vs. no HTA	Valor p	Disfunción ejecutiva (test Reloj/TMT-B) HTA vs. no HTA	Valor p
Caso/control ⁴⁷	Edad 65-80 años. Status cognitivo en hipertensos vs. no hipertensos	60 vs. 30	0,01% vs. 0%	NS	36% vs. 6%	< 0,01
Longitudinal ⁴⁹	Edad 65-80 años. Seguimiento 6 años Status cognitivo en hipertensos.	60	0%		34%	
Hospital Español ⁴⁸	Edad 65-93 años Status cognitivo en hipertensos	202	17,8%		59%	
Programa Corazón Sano ⁵⁰	Edad > 18 años (media 49 \pm 15 años) Status cognitivo (hipertensos vs. comunidad). Prevalencia de FRV	425 vs. 939	18,1% vs. 13,5%	NS	39,2% vs. 30,7%	< 0,02
Estudio Corazón-Cerebro ⁴	Edad > 18 años (media 60,5 \pm 13,5 años) Status cognitivo en hipertensos	1.281	22,1%		36,2%	

MMSE: Mini Mental Statement Examination; FRV: factores de riesgo vasculares; HTA: hipertensión arterial; NS: no significativo; TMT-B: Trial Making Test part B.
Fuente: Vicario et al.^{4,47-50}.

presencia de HTA incrementaba 5 veces la posibilidad de desarrollar compromiso de las funciones ejecutivas (OR 5,21; IC del 95%, 4,07-6,67; $p = 0,0001$)⁵¹. Por tal motivo, cuando los pacientes hipertensos son evaluados mediante el Mini-Mental test, la prevalencia de deterioro cognitivo no fue superior a la observada en la población general ($\approx 20\%$; rango 17,8% a 22,1% dependiendo de la edad de la muestra), en tanto, cuando evaluamos la disfunción ejecutiva (mediante el test del reloj o el Trial Making Test) la prevalencia aumentó entre el 34 y el 59%. Estos hallazgos cobran jerarquía habida cuenta de los resultados del Canadian Study of Health and Aging⁵², el cual demostró que la presencia de disfunción ejecutiva en adultos mayores con HTA predice la progresión a demencia, no así en aquellos hipertensos con compromiso de otros dominios cognitivos (57,7% vs. 28%)⁵².

Impacto sobre la conducta (depresión vascular)

Si bien la depresión es considerada, a su vez, un factor de riesgo e indicador pronóstico en la enfermedad coronaria y una comorbilidad frecuente en personas con enfermedad vascular (infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca), es también un factor de riesgo independiente que incrementa la incidencia de HTA (OR 1,42; IC del 95%, 1,09-1,86; $p = 0,009$), con especial impacto en adultos mayores⁵³. En un

reciente metaanálisis sobre 41 artículos que involucran más de 30.000 sujetos, la prevalencia de depresión en pacientes con HTA fue muy superior a la prevalencia en la población general (26,8% vs. 7%)⁵⁴. El Whitehall II Study sugirió que el riesgo de HTA se incrementa con los repetidos episodios depresivos, siendo esta asociación más evidente en las etapas avanzadas de la vida⁵⁵. Por su parte, el John Hopkins Precursor Study demostró que la «carga» de la enfermedad hipertensiva antes de los 65 años se asociaba con mayor incidencia de depresión en la edad adulta (> 65 años) comparado con las personas en quienes la HTA comenzaba después de los 65 años⁵⁶.

Sobre la base de antecedentes epidemiológicos en los cuales la depresión es más frecuente en pacientes con enfermedades vasculares o factores de riesgo vasculares, en la década de los 90 Alexopoulos et al.⁵⁶ y Krishnan y McDonald⁵⁷ desarrollaron, en forma independiente, la hipótesis «vascular de la depresión». Por la cual la enfermedad cerebrovascular subcortical, consecuencia de la HTA, y otros factores de riesgo vasculares dañan circuitos cognitivos (fronto-estriatales) y conductuales (fronto-límbicos) cuya expresión clínica es el deterioro cognitivo (disfunción ejecutiva) o DIT, respectivamente⁵⁸. Así, la progresión y la severidad de la enfermedad cerebrovascular «pueden predisponer, precipitar o perpetuar un síndrome depresivo en algunos pacientes mayores»⁵⁶.

Debido a la participación de la enfermedad cerebrovascular en la fisiopatología de la DIT (aumentando la vulnerabilidad frente a estresores o eventos sociales negativos), su forma clínica tiene características diferentes. Además de presentarse después de los 65 años y presentar evidencias de enfermedad vascular o factores de riesgo vasculares, el síndrome se completa con la ausencia de antecedentes familiares de depresión, síntomas somáticos (apatía y discapacidad, retardo psicomotor y frecuente irritabilidad), poca ideación de culpa y la presencia de deterioro cognitivo, en especial de las funciones ejecutivas⁵⁷.

La hipótesis de la «depresión vascular» es soportada por algunos estudios de imágenes cerebrales y otros de intervención farmacológica. Hoptman et al. estudiaron con técnicas de anisotropía fraccional la asociación entre la presión arterial y la integridad de la SB en 41 pacientes con diagnóstico de HTA y DIT concluyendo que «la falta de integridad en la SB fronto-estriatal podría ser la base anatómica por la cual la HTA confiere vulnerabilidad a la depresión»⁵⁹. Khundakar et al., en un análisis morfométrico cerebral *post mortem*, observaron una reducción en el volumen (pero no en la densidad) de las neuronas piramidales del córtex dorso-lateral prefrontal en sujetos con DIT en comparación con los controles⁶⁰ y Meurs et al. hallaron volúmenes reducidos en el córtex cingulado anterior y medio en los pacientes con depresión e HTA⁶¹. Al igual que en la esfera cognitiva, el estudio Leukoaraiosis And Disability Study (LADIS)^{62,63} asoció la progresión de las LSB (como expresión de la EPV) tanto con la incidencia de DIT como con la severidad de la depresión evaluada con el Geriatric Depression Score (*score* GDS)⁶⁴.

De manera que la «hipótesis vascular» podría constituir una plataforma común para explicar la superposición de síntomas cognitivos (principalmente, disfunción ejecutiva, pero no exclusivamente), subcorticales (retardo psicomotor) y conductuales (apatía más frecuente que la ideación de culpa) en pacientes con DIT⁶⁵. Otra de las características de la DIT es la elevada tasa de «recaídas» y «recurrencias», así como el menor porcentaje de «remisiones» completas y la frecuente «resistencia» al tratamiento antidepressivo⁶⁶. En un estudio caso-control (de intervención farmacológica) realizado por nuestro grupo^{67,68}, se demostró que la nimodipina (un bloqueante de los canales de calcio) asociado a sertralina en pacientes que cumplían criterios de DIT fue más eficaz (74% vs. 53%), presentó menos recurrencia (4% vs. 35%) y alcanzó mayor número de remisiones completas (54% vs. 27%) comparados con los pacientes que fueron tratados solo con sertralina. Un reciente subanálisis del Three Cities Study⁶⁹ que incluyó a 296 pacientes hipertensos mayores de 75 años con diagnóstico de depresión demostró que los pacientes que recibían un bloqueador de los canales de calcio como tratamiento antihipertensivo asociado a un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS; como antidepressivo) presentaron mayor remisión de los síntomas depresivos (evaluados con el Center for Epidemiological Studies Depression score) que aquellos en quienes el ISRS se asoció con otros antihipertensivos distintos de los bloqueadores cálcicos. Efecto que fue más evidente cuando la severidad de la depresión fue mayor. Y, en forma inversa, en una muestra que incluyó a más de 200 participantes mayores de 60 años con diagnóstico de DIT, se observó que la severidad de las LSB y la disfunción neuropsicológica basal

(compromiso ejecutivo y disminución de la velocidad de procesamiento) fueron predictoras de la mala respuesta al tratamiento con sertralina durante 12 semanas⁷⁰.

En la muestra de 12.600 individuos con diagnóstico de deterioro cognitivo leve ingresados en la base de datos del National Alzheimer Coordinating Center U.S., Brown et al.⁷⁰ determinaron que: 1) la depresión (*GDS score*) fue más prevalente en individuos con deterioro cognitivo no amnésico (21%) comparado con individuos sin deterioro cognitivo (8%); 2) la disfunción ejecutiva (*Trial Making Test*) se observó en el 41% de los individuos con deterioro cognitivo no amnésico, en el 35% de aquellos con deterioro cognitivo amnésico y en el 9% de los que presentaban cognición normal, y 3) la HTA fue más frecuente entre los individuos con disfunción ejecutiva (62%) que sin ella (47%). Estos resultados soportan las interacciones entre factores vasculares (HTA), cognitivos (disfunción ejecutiva) y conductuales (depresión).

Finalmente, así como la HTA es un factor de riesgo para desarrollar demencia y precipitar el deterioro cognitivo de la EA, la DIT (depresión + deterioro cognitivo) incrementa entre 2 y 3 veces el riesgo de conversión a demencia comparado con los adultos mayores con deterioro cognitivo y sin depresión⁷¹. Estos datos son corroborados por un metaanálisis que incluyó 23 estudios, el cual demostró una fuerte asociación entre la DIT con el riesgo de desarrollar demencia de todas las causas (OR 1,85; IC del 95%, 1,67-2,04), demencia vascular (OR 1,65; IC del 95%, 1,442-1,92) y EA (OR 2,52; IC del 95%, 1,77-3,59)⁷².

En conclusión, la elevada prevalencia de DIT, deterioro cognitivo y demencia en pacientes con HTA recibe poca atención. Del mismo modo, el daño del cerebro como órgano blanco de la HTA es habitualmente soslayado en la estratificación del riesgo cardíaco y cerebrovascular. La enfermedad cognitiva-conductual debe ser entendida como subrogante clínico de la EPV iniciada al menos una década antes que sus manifestaciones clínicas se expresen. Si entendemos que la HTA, la depresión y la demencia comparten una base patológica común (la enfermedad vascular del cerebro), significa dirigir nuestra mirada hacia una actitud preventiva que mejorará la calidad de vida, disminuirá la discapacidad y la mortalidad de las personas afectadas de HTA.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos personales que permitan identificar a los pacientes.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. World Health Organization [consultado 4 May 2020]. Disponible en: www.who.int/helath-topics.

2. Delucchi AM, Majul CR, Vicario A, Cerezo GH, Fábregues G. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Características epidemiológicas de la hipertensión arterial en Argentina. *Estudio RENATA 2*. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2017;46:91–5.
3. 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.
4. Vicario A, Cerezo GH, del Sueldo M, Zilberman J, Pawluk SM, Lódolo N, et al. Neurocognitive disorder in hypertensive patients. *Heart-Brain Study*. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2018;35:169–76.
5. Li Z, Li Y, Chen P, Hu Y. Prevalence of depression in patients with hypertension. A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2015;94:e1317.
6. Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. World Alzheimer Report 2014. Dementia and risk reduction. An analysis of protective and modifiable factors [consultado 4 May 2020]. Disponible en: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2014.pdf>.
7. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390:2673–734.
8. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, deCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia. *Stroke*. 2011;42:2672–713.
9. Garde E, Mortensen EL, Krabbe K, Rostrup E, Larsson HB. Relation between age-related decline in intelligence and cerebral white matter hyperintensities in healthy octogenarians: A longitudinal study. *Lancet*. 2000;356:628–34.
10. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666.
11. Rosenberg GA, Wallin A, Wardlaw JM, Markus HS, Montaner J, Wolfson L. Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease. *J Cerebral Blood Flow Metabolism*. 2016;36:6–25.
12. The vascular infrastructure. Norris JW, Hachinski VC. *The acute stroke*. Philadelphia: FA Davis; 1985. p. 27–40.
13. Butter MA, Young JB, Lopez O, Aizenstein HJ, Mulsant BH, Reynolds CF, et al. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10:345–57.
14. Longstrech WT, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996;27:1274.
15. Longstrech WT, Arnold AM, Beauchamp NJ, Manolio TA, Lefkowitz D, Jungreis C, et al. Incidence manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2005;36:56–61.
16. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension its treatment, and its control. The ARIC Study. Atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*. 1996;27:2262–70.
17. Verhaaren FJ, Vernooij MW, de Boer R, Hofman A, Nisessen WJ, van der Lugt A, et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension*. 2013;61:1354–9.
18. Kaffashian S, Soumaré A, Zhu YC, Mazoyer B, Debette S, Tzourio C. Long-term clinical impact of vascular brain lesions on magnetic resonance imaging in older adults in the population. *Stroke*. 2016;47:2865.
19. Lane CA, Barnes J, Nicholas JM, Sudre CH, Cash DM, Malon IB, et al. Associations between vascular risk across adulthood and brain pathology in late life evidence from a British birth cohort. *JAMA Neurol*. 2020;77:175–83.
20. Schaare HL, Masouleh SK, Beyer F, Kumral D, Uhlig M, Reinel JD, et al. Association of peripheral blood pressure with gray matter volume in 19- to 40-year-old adults. *Neurology*. 2019;92:e1–16.
21. Rovio SP, Pahkala K, Nevalainen J, Juonala M, Salo P, Kähönen M, et al. Cardiovascular risk factors from childhood and midlife cognitive performance the young finns study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2279–89.
22. Abell JG, Kivimäki M, Dugravot A, Tabak AG, Fayosse A, Shipley M, et al. Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: Role of age, duration, and threshold used to define hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3119–25.
23. Corrada MM, Hayden KM, Paganini-Hill A, Bullain SS, DeMoss J, Aguirre C, et al. Age of onset of hypertension and risk of dementia in the oldest-old: The 90+ study. *Alzheimers Dement*. 2017;13:103–10.
24. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Effect of intensive vs. standard blood pressure control on probable dementia: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:548–9.
25. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Rhijs L, Babarskiene MR, Babeau S, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: New evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Study. *Arch Intern Med*. 2002;162:2046–52.
26. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WL. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA*. 1997;277:813–7.
27. Cholerton B, Lardson EB, Quinn JF, Zabetian CP, Mata IF, Keene CD, et al. Precision medicine: Clarity for the complexity of dementia. *Am J Pathol*. 2016;186:500–6.
28. Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia. How to move forward? *Neurology*. 2009;72:368–74.
29. Perrotta M, Lembo G, Carnevale D. Hypertension and dementia: Epidemiological and experimental evidence revealing a detrimental relationship. *Int J Mol Sci*. 2016;17:347.
30. Hanyu H, Asano T, Tanaka Y, Iwamoto T, Takasaki M, Abe K. Increased blood-brain barrier permeability in white matter lesions of Binswanger's disease evaluated by contrast-enhanced MRI. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;14:1–6.
31. Topkian R, Barrick TR, Howe FA, Markus HS. Blood-brain barrier permeability is increased in normal appearing white matter in patients with lacunar stroke and leucoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:192–7.
32. Huisa BN, Caprihan A, Thompson J, Prestopnik J, Qualls CR, Rosenberg GA. Long-term blood-brain barrier permeability changes in binswanger disease. *Stroke*. 2015;46:2413–8.
33. Schreiber S, Wilisch-Neumann A, Schreiber F, Assmann A, Scheumann V, Perosa V, et al. The spectrum of age-related small vessel diseases: potential overlap and interactions of amyloid and nonamyloid vasculopathies [published online ahead of print, 2019 Aug 6]. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2019. <http://dx.doi.org/10.1111/nan.12576>. doi:10.1111/nan.12576.
34. Nation DA, Edland SD, Bondi MW, Salmon DP, Delano-Wood L, et al. Pulse pressure is associated with alzheimer biomarkers in cognitively normal older adults. *Neurology*. 2013;81:2024–7.
35. Rodrigue K. Contribution of cerebrovascular health to the diagnosis of alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2013;70:438–9.
36. Wilkie F, Eidorfer C. Intelligence and blood pressure in aged. *Science*. 1971;172:959–62.
37. Merrill FE, Wolf PA, D'Agostino RB, Cobb J, White LR. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: The Framingham study. *Am J Epidemiol*. 1993;138:353–64.
38. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between mid-life blood pressure levels and

- late-life cognitive function The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*. 1995;274:1846-51.
39. Skoog I, Lernfelt F, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-years longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996;347:1141-5.
 40. 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.
 41. Gorelik PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contribution to cognitive impairment and dementia. A statement for healthcare professional from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:2672-713.
 42. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, et al. Impact of hypertension on cognitive function. A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2016;68:e67-94.
 43. Walkers KA, Sharrett AR, Wu A, Schneider ALC, Albert M, Lutsey PL, et al. Association of midlife to late-life blood pressure patterns with incident dementia. *JAMA*. 2019;322:535-45.
 44. Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: A longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol*. 2006;5:735-41.
 45. Cerezo GH, Vicario A, Taragano FE, Risso Patron F, Romano J, Plunkett R, et al., on behalf to the Heart and Brain Federal Network. Vascular and non-vascular predictors of cognitive deterioration in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2018;36 eSuppl 1:e128.
 46. Raz N, Rodrigue KM, Acker JD. Hypertension and the brain: Vulnerability of the prefrontal regions and executive functions. *Behav Neurosci*. 2003;117:1169-80.
 47. 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.
 48. Vicario A, Martinez CD. Evaluación del daño funcional del cerebro de pacientes hipertensos: empleo de un examen cognitivo mínimo. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2007;36:146-51.
 49. Vicario A, del Sueldo M, Zilberman J, Cerezo GH. Cognitive evolution in hypertensive patients: A six-years follow-up. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:1-5.
 50. Vicario A, Del Sueldo M, Fernández RA, Enders J, Zilberman J, Cerezo GH. Cognition and vascular risk factors: an epidemiological study. *Int J Hypertens*. 2012;2012:783696. doi:10.1155/2012/783696 (Pag 1-6).
 51. Oveisgharan S, Hachinski V. Hypertension executive dysfunction, and progression to dementia. The Canadian Study of Health and Aging. *Arch Neurol*. 2010;67:187-92.
 52. Meng L, Chen D, Yang Y, Zheng Y, Hui R. Depression increases the risk of hypertension incidence: A meta-analysis of prospective cohort studies. *J Hypertens*. 2012;30:842-51.
 53. Li Z, Li Y, Chen L, Chen P, Hu Y. Prevalence of depression in patients with hypertension. A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2015;94:e1317.
 54. Nabi H, Chastang JF, Lefevre T, Dugravot A, Melchior M, Marmot MG, et al. Trajectories of depressive episodes and hypertension over 24 years: The Whitehall II prospective cohort study. *Hypertension*. 2011;57:710-6.
 55. Armstrong N, Meoni L, Carlson M, Xue QL, Badeen-Roche K, Gallo JJ, et al. Cardiovascular risk factors and risk of incident depression throughout adulthood among men: The John Hopkins Precursor Study. *J Affect Disorders*. 2017;214:60-6.
 56. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RS, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. "Vascular depression" hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:915-22.
 57. Krishnan KR, McDonald WMM. Arteriosclerotic depression. *Med Hypotheses*. 1995;44:111-5.
 58. Tadayonnejad R, Yang S, Kumar A, Ajilore O. Multimodal brain connectivity analysis in unmedicated late-life depression. *PLOS ONE*. 2014;9:e96033.
 59. Hoptman MJ, Gunning-Dixon FM, Murphy CF, Ardekani BA, Hrabec J, Alexopoulos GS, et al. Blood pressure and white matter integrity in geriatric depression. *J Affect Disord*. 2009;115(1-2):171-6.
 60. Khundakar AA, Thomas AJ. Morphometric changes in early- and late-life major depressive disorder: Evidence from postmortem studies. *Int Psychogeriatr*. 2009;21:844-54.
 61. Meurs M, Groenewold NA, Roest AM, van der Wee NJA, Veltman DJ, van Tol MJ, et al. The associations of depression and hypertension with brain volumes: Independent or interactive? *Neuroimage Clin*. 2015;8:79-86.
 62. Firbank MJ, Teodorczuk A, van der Flier WM, Gouw AA, Wallin A, Erkinjuntti T, et al. Relationship between progression of brain white matter changes and late-life depression: 3-year results from the LADIS Study. *Br J Psychiatry*. 2012;201:40-5.
 63. Teodorczuk A, O'Brien JT, Firbank MJ, Pantoni L, Poggesi A, Erkinjuntti T, et al., On Behalf of the LADIS Group. White matter changes and late-life depressive symptoms. *Br J Psychiatry*. 2007;191:212-7.
 64. Santos M, Kovari E, Hof PR, Gold G, Bouras C, Giannakopoulos P. The impact of vascular burden on late-life depression. *Brain Res Rev*. 2009;62:19-32.
 65. Morimoto SS, Kanellopoulos D, Manning KJ, Alexopoulos GS. Diagnosis and treatment of depression and cognitive impairment in late-life. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1345:36-46.
 66. Taragano FE, Allegri R, Vicario A, Bagnatti P, Lyketsos CG. A double blind, randomized clinical trial assessing the efficacy and safety of augmenting standard antidepressant therapy with nimodipine in the treatment of "vascular depression". *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:254-60.
 67. Taragano FE, Bagnatti P, Allegri RF, Double-Blind A. Randomized clinical trial to assess the augmentation with nimodipine of antidepressant therapy in the treatment of "Vascular Depression". *Int Psychogeriatric*. 2005;17:487-98.
 68. Tully PJ, Peters R, Peres K, Anstey KJ, Tzourio CH. Effect of SSRI and calcium channel blockers on depression symptoms and cognitive function in elderly persons treated for hypertension: Three city cohort study. *Int Psychogeriatrics*. 2018;30:1345-54.
 69. Sheline YI, Pieper CF, Barch DM, Welsh-Bohmer K, McKinstry RFC, MacFall JR. Support for the vascular depression hypothesis in late-life depression: Results of a two site, prospective antidepressant treatment trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;67:277.
 70. Brown PJ, Sneed JR, Rutherford B, Devanand DP, Roose SP. The nuances of cognition and depression in older adults: The need for a comprehensive assessment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29:506-14.
 71. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Mattis S, Kakuma T. The course of geriatric depression with "reversible dementia": A controlled study. *Am J Psychiatry* 1993;150(11):1693-1699.
 72. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF 3rd. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry*. 2013;202:329-35.