Hipertensión arterial y función cognitiva

Localizador web
Artículo 216.261

Ignacio Casado Naranjo y José María Ramírez Moreno

Unidad de Ictus. Sección de Neurología. Complejo Hospitalario de Cáceres. Cáceres. España.

El progresivo envejecimiento de la población está determinando que el espectro de las manifestaciones clínicas del deterioro cognitivo alcance proporciones epidémicas. En la actualidad no se dispone de tratamientos que puedan modificar la historia natural de las diferentes nosologías que determinan una pérdida progresiva de las funciones cognitivas. En los últimos años diversos factores de riesgo vascular se están estableciendo como factores de riesgo de deterioro cognitivo. La hipertensión arterial, por su prevalencia, posibilidad de tratamiento y control, emerge como un factor de riesgo potencialmente modificable de deterioro de la función cognitiva. La presente revisión actualiza los conocimientos del impacto que la hipertensión arterial tiene en la función cognitiva analizando sus consecuencias fisiopatológicas sobre el tejido y los vasos cerebrales, así como las implicaciones de éstas sobre la función cognitiva.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Cognición. Deterioro cognitivo. Demencia.

Hypertension and cognitive function

Progressive population aging is determining that the spectrum of clinical manifestations of cognitive deterioration reaches epidemic proportions. At the present time, there are not available treatments that can modify the natural history of the different nosologies that determine a progressive lost of cognitive functions. In the last years, several vascular risk factors have been established as risk factors for cognitive deterioration. Arterial hypertension, by its prevalence, possibility of treatment, and control, emerges as a potentially modifiable risk factor for the deterioration of cognitive function. This review updates the knowledge of the impact of arterial hypertension in cognitive function, analyzing its physiopathological consequences in tissues and cerebral vessels with implications in cognitive function.

Key words: Arterial hypertension. Cognition. Cognitive deterioration. Dementia.

La hipertensión arterial (HTA) y la edad son los principales factores de riesgo para presentar una enfermedad cerebrovascular clínica o silente. Ambos factores, además, se relacionan con la probabilidad de presentar algún grado del espectro clínico del deterioro cognitivo.

Con el progresivo envejecimiento de la población, estas enfermedades constituirán un grave problema sociosanitario. Uno de cada 3 norteamericanos desarrollará a lo largo de su ciclo vital un ictus, una demencia o ambos procesos[1]. En Europa, sobre la base de diversos metaanálisis de estudios epidemiológicos y estudios de proyección poblacional, se estima que el número de personas con alguna forma de demencia aumentará desde 7 millones en el año 2000 a más de 50 millones en los próximos 50 años. Estas cifras son más elocuentes si consideramos que en ese intervalo la población europea en edad de trabajar disminuirá desde un cociente de 69 trabajadores por una persona con demencia a 21:1 en el año 2050[2]. Pero además se estima que, por cada persona mayor de 65 años que ha presentado un ictus o tiene demencia, 2 tienen algún grado de deterioro cognitivo[3].

La prevención de ambas enfermedades antes de la aparición de sus manifestaciones clínicas probablemente constituye en la actualidad la única vía para reducir su impacto.

El hecho de que cualquier persona normotensa a los 50 años tenga una probabilidad superior al 90% de ser hipertensa durante el resto de su vida[4] coloca el diagnóstico y el control de la HTA como una de las principales estrategias para reducir las dramáticas consecuencias del deterioro cognitivo, y quizá el impacto sea aún mayor en nuestro medio, ya que en EE.UU. la prevalencia de HTA es menor que en los países europeos, incluida España, que es uno de los países con mayor prevalencia de HTA y peor control[5,6].

El objetivo de esta revisión es actualizar los conocimientos acerca del impacto que la HTA tiene en la función cognitiva, a partir de los déficits cognitivos asociados con la HTA, los posibles efectos fisiopatológicos de ésta sobre el cerebro y sus consecuencias, para concluir con los estudios epidemiológicos y de intervención que fundamentan que la HTA se considere un factor de riesgo de deterioro de la función cognitiva.

Efectos de la hipertensión arterial en la función cognitiva

Los déficits cognitivos relacionados con la HTA suelen ser sutiles y afectan múltiples dominios neuropsicológicos, entre ellos el aprendizaje, la memoria, la atención, el razonamiento abstracto, la flexibilidad mental y las habilidades psicomotrices y visuoespaciales[7]. Las consecuencias fisiopatológicas de la HTA en el cerebro suelen afectar a las áreas subcorticales prefrontales y producir déficit en la abstracción, formulación de objetivos y funciones ejecutivas. La alteración de la función mnésica en la HTA se caracteriza por un reconocimiento relativamente intacto y recuerdo sin alteraciones con beneficio de las pistas semánticas[8].

Efectos fisiopatológicos de la hipertensión arterial (fig. 1)

Sobre los vasos cerebrales: cambios microvasculares y autorregulación

El árbol arterial normal está concebido para cumplir a la perfección con sus funciones de conducción y amortiguación. La energía pulsátil que recibe se restringe principalmente a las grandes arterias, que la absorben como consecuencia de la viscosidad de la sangre y de la pared arterial. El lecho vascular cerebral es único (con el renal) al ser continua y pasivamente perfundido durante la sístole y la diástole, por ser su resistencia vascular muy baja[9].

Como consecuencia de la HTA se produce una remodelación del sistema arterial en su totalidad. La exposición de

Correspondencia: Dr. I. Casado Naranjo.
Sección de Neurología. Complejo Hospitalario de Cáceres.
Avda. Pablo Naranjo, s/n. 10003 Cáceres. España
Correo electrónico: icasadon@meditex.es

Recibido el 2-7-2007; aceptado para su publicación el 27-9-2007.

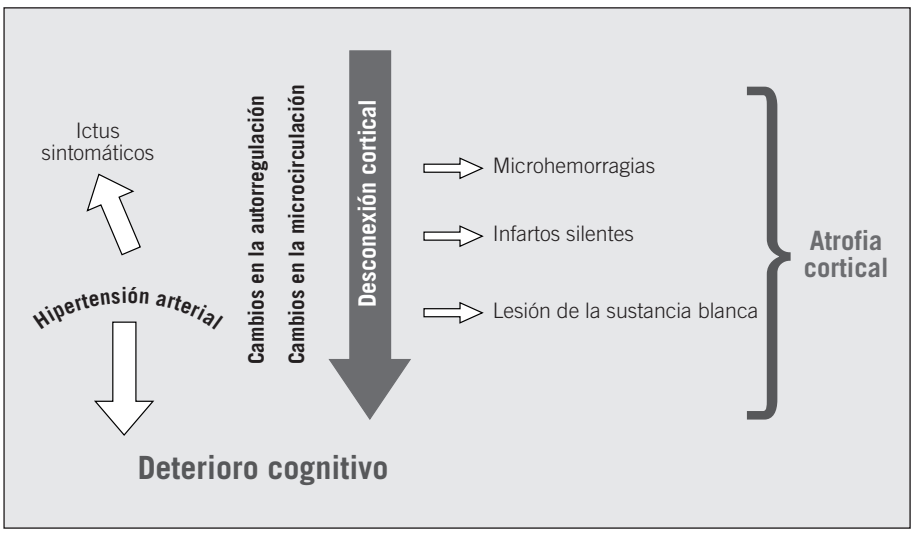

Fig. 1. Efectos fisiopatológicos de la hipertensión arterial.

los vasos cerebrales a presiones pulsátiles aumentadas ocasiona cambios estructurales adaptativos y degenerativos, tales como aterosclerosis, arteriolosclerosis, engrosamiento de la pared arterial, disminución de la luz arterial e hipertrofia de la musculatura lisa[10]. En estas pequeñas arterias y arteriolas, la HTA ocasiona un engrosamiento de la media, lipohialinosis y proliferación de la íntima, lo que reduce el diámetro de la luz e incrementa la resistencia al flujo. Conforme el estrechamiento avanza, se produce una disminución de la perfusión en el lecho capilar, lo que puede ocasionar pequeños infartos lacunares y/o cambios isquémicos más difusos en la sustancia blanca periventricular o profunda, denominados leucoaraiosis[11].

La evaluación de la microcirculación cerebral es compleja. Sin embargo, es posible estudiar la microvasculatura retiniana de forma no invasiva, y está aceptado que las anomalías que ésta presenta como consecuencia del envejecimiento o la HTA son un reflejo de la afectación de la microcirculación cerebral, por ser las arteriolas retinianas anatómica, fisiológica y embriológicamente similares a las cerebrales. Diversas manifestaciones patológicas de la microcirculación retiniana se han relacionado con la afectación de la función cognitiva, determinada por diversos tests neuropsicológicos: recuerdo diferido de palabras, test de fluidez verbal y de símbolos digitales. Los sujetos incluidos en el estudio poblacional ARIC[12] que tenían alguna forma de retinopatía, microaneurismas, hemorragias retinianas o exudados presentaron 1,4-4,1 veces más afectación cognitiva. Las lesiones retinianas (microaneurismas y hemorragias) que se asociaron de forma más concluyente con puntuaciones inferiores en las pruebas reflejan un mayor grado de enfermedad microvascular y se observan habitualmente cuando está alterada la barrera hematorretiniana, lo que indica que la pérdida de la integridad de la barrera hematoencefálica desempeña un papel importante en la patogenia de la afectación cognitiva.

Es conocido que en las personas normotensas la circulación cerebral se autorregula; es decir, en un límite amplio de entre 50 y 150 mmHg de presión arterial (PA) media, el flujo sanguíneo permanece constante con el objeto de mantener la integridad de la barrera hematoencefálica[13]. Este proceso está regulado por el calibre de las pequeñas arterias y arteriolas, que se estrechan al aumentar la PA y se dilatan cuando ésta disminuye. La remodelación vascular que acompaña a la HTA crónica hace que la autorregulación se adapte a los valores elevados de PA, desplazándose la curva de autorregulación a la derecha, con lo que se evita el riesgo de hiperperfusión ante presiones elevadas, pero se incrementa el riesgo de isquemia a presiones bajas[14]. Algunos estudios apuntan a que esta alteración es reversible con ciertos fármacos hipotensores[15].

Sobre el tejido cerebral: microhemorragias, infartos silentes, lesión de sustancia blanca y atrofia (fig. 1)

El empleo habitual de secuencias hemosensibles de ecogradiente o ecoplanar potenciadas en T2, en los estudios de resonancia magnética cerebral, ha posibilitado la detección de pequeños focos homogéneos de señal hipointensa denominados microhemorragias[16], que se corresponden patológicamente con antiguas hemorragias. Las arterias perforantes que nutren las áreas contiguas a estas microhemorragias presentan lipohialinosis moderada o intensa y ocasionales depósitos de amiloide[17]. La HTA y la edad son los principales factores de riesgo para presentar microhemorragias. En personas sanas la HTA multiplica por 4 el riesgo de presentarlas.

La prevalencia de microhemorragias, según 4 estudios que incluyeron a 1.441 varones sanos, fue del 5% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 3,9-6,2%), para incrementarse hasta un 33% en pacientes con antecedentes de ictus isquémico y un 60% en pacientes con hemorragia cerebral[16]. Cuatro estudios han evaluado la prevalencia de microhemorragias en pacientes con deterioro cognitivo. Dos de ellos incluían exclusivamente a pacientes con enfermedad de Alzheimer[18,19] y encontraron microhemorragias en el 26,8% de los casos. El tercero[20] trató de determinar la prevalencia y gravedad de las microhemorragias en una serie de pacientes atendidos en una «clínica de memoria». De una cohorte de 772 pacientes, el 17% presentó al menos una microhemorragia. La prevalencia difería según los grupos diagnósticos: un 10% en personas con quejas subjetivas, un 20% en el grupo con deterioro cognitivo leve, un 18% en los afectados de enfermedad de Alzheimer y un 65% en los casos de demencia vascular. El último estudio determina que prácticamente el 85% de los pacientes con criterios de demencia vascular tienen microhemorragias[21].

Las microhemorragias se asocian particularmente con la presencia de lagunas y lesiones de sustancia blanca (LSB), lo que apunta a una conexión con la enfermedad cerebro-

vascular (ECV) de pequeño vaso[22]. En 2 estudios que incluyeron a 489 personas sanas, las microhemorragias se asociaron a lagunas (*odds ratio* [OR] = 12,2; IC del 95%, 5,4-27,5%), mientras que en otros 2 estudios que incluían a 154 pacientes con ECV la OR fue de 3,1 (IC del 95%, 1,6-6,0%). Por otro lado, se ha estudiado la asociación de microhemorragias con la intensidad de leucoaraiosis en 16 estudios que incluían a su vez a sujetos sanos (OR = 4,6; IC del 95%, 1,7-12,6%) y a pacientes con ECV (OR = 6,2; IC del 95%, 4,2-9,1%)[16].

Empezamos a tener información acerca del impacto de las microhemorragias sobre la función cognitiva. Un estudio reciente analiza la hipótesis de que las microhemorragias, si son múltiples y se localizan en áreas cerebrales estratégicas, podrían afectar a la cognición; se dispondría entonces de una prueba no invasiva para identificar a las personas con un mayor riesgo de presentar lesiones cerebrales por HTA que pudieran ser susceptibles de beneficiarse de un tratamiento apropiado[23]. Estudiaron a 25 sujetos con microhemorragias y los compararon con un grupo control de 30 sujetos emparejados por características clínicas similares. Se evaluaron los siguientes dominios cognitivos: función ejecutiva, atención y velocidad de procedimiento, nominación, memoria visual y verbal, y percepción visual. Aunque de manera no homogénea al ser el estudio retrospectivo, el grado de variabilidad en la realización de las pruebas fue similar en ambos grupos. El estudio demostró una notable diferencia en la prevalencia de disfunción ejecutiva entre los 2 grupos: un 60% en el grupo de microhemorragias frente al 30% en el grupo control. El análisis de regresión logística confirmó que la presencia de microhemorragias, pero no la de LSB, era un factor de predicción independiente de disfunción ejecutiva (OR = 1,32; IC del 95%, 1,01-1,70; p = 0,04). Los pacientes con disfunción ejecutiva tenían más microhemorragias en regiones frontales (p = 0,002) y en ganglios basales (p = 0,048), y se apreció una modesta relación entre el número de microhemorragias y el número de dominios cognitivos afectados.

La HTA se asocia no sólo a microhemorragias, sino también a lesiones silentes cerebrales de naturaleza isquémica: infartos y LSB.

El infarto cerebral silente se define como una lesión de origen vascular en el parénquima cerebral que no presenta antecedentes previos de signos o síntomas de un ictus o accidente isquémico transitorio[24]. La HTA y el envejecimiento son factores de riesgo constantes para la presencia de infarto cerebral silente[24,25].

La magnitud de tales manifestaciones es inmensa: en 1998, en EE.UU. hubo 9.040.000 infartos silentes y 1.940.000 microhemorragias[26]. Un 23% de los sujetos mayores de 65 años incluidos en el Cardiovascular Health Study presentaron lagunas. Un estudio poblacional europeo que incluyó a 1.077 sujetos de 60 a 90 años demostró que por cada infarto sintomático (3,9%) ocurrían 5 asintomáticos (20,5%), aumentando su prevalencia entre un 6-10% por año. La HTA aumentaba el riesgo (tras ajustes por edad, sexo, diabetes y tabaquismo) 2,3 veces (IC del 95%, 1,6-3,2)[27]. Este grupo demostró, en un artículo fundamental, la asociación entre los infartos cerebrales silentes y el riesgo de desarrollar declive cognitivo y demencia en un estudio de base poblacional (Rotterdam Scan Study). La presencia basal de infarto cerebral silente aumentó el riesgo de demencia en más del doble (razón de riesgo = 2,26; IC del 95%, 1,09-4,70), tras ajustes por edad, sexo y nivel educativo, y se asoció con una peor realización de los tests neuropsicológicos y con un declive gradual de la función cognitiva global en los pacientes que presentaron nuevos infartos cerebrales silentes durante los 4 años de seguimiento[28].

La contribución de la presencia de microinfartos corticales y lagunas silentes al desarrollo de deterioro cognitivo ha quedado confirmada más recientemente en sendos estudios neuropatológicos prospectivos realizados por un mismo grupo[29,30], donde se analizan los resultados de la influencia de aquéllos sobre el estado cognitivo, evaluado con la escala Clinical Dementia Rating (CDR), en una población de 63 a 100 años que incluía a 45 pacientes con microinfartos corticales y 72 pacientes con lagunas, que carecían de antecedentes de ictus y otras enfermedades. La primera muestra estaba formada por 29 pacientes con puntuación CDR de 0-0,5; 5 con CDR 1; otros 5 con CDR 2, y 6 con CDR 3; el segundo grupo lo componían 37 pacientes con CDR 0-0,5; 4 con CDR 1; 17 con CDR 2, y otros 17 con CDR 3. Tras controlar los resultados con la presencia y magnitud de ovillos neurofibrilares en los estadios de Braak III-IV (límbico) y V-VI (neocorticales), y la presencia de macroinfartos, se pudo concluir que los microinfartos corticales y las lagunas en la sustancia gris (no en la sustancia blanca) son predictores independientes de deterioro cognitivo en personas sin criterios neuropatológicos de enfermedad de Alzheimer.

Las LSB, también denominadas hiperintensidades de sustancia blanca, enfermedad de sustancia blanca o leucoaraiosis, se describen neuropatológicamente en áreas sin infarto y se caracterizan por la disminución de células oligodendrogliales y de la mielina, pérdida de axones y aumento reactivo de astrocitos[31]. Con el uso masivo de las técnicas de neuroimagen, las LSB han alcanzado proporciones endémicas en los adultos[32]. Se manifiestan como áreas difusas, no homogéneas, bilaterales e hipodensas en la tomografía computarizada cerebral, e hiperintensas en la resonancia magnética cerebral. El sustrato patogénico de las LSB se explicó en una magnífica revisión hace una década[33]. Básicamente, se cree que la arterioesclerosis de las pequeñas arterias cerebrales y la consiguiente isquemia desempeñan un papel central en la génesis de las LSB a través del desarrollo de estenosis u oclusión arteriolar y pérdida de la capacidad de autorregulación.

Aunque de forma anecdótica no hay evidencia de HTA en todos los casos de LSB, se sabe desde hace años que, comparados con controles emparejados, las personas con LSB tienen mayores valores de PA y un ritmo circadiano de PA diferente, caracterizado por amplias fluctuaciones diurnas o ausencia del descenso fisiológico de la PA durante la noche[33,34]. Por otra parte, diversos estudios prospectivos y longitudinales recientes (tabla 1) han demostrado, tras ajustes con diversos factores de confusión, un aumento de la prevalencia e incidencia de LSB asociado a valores elevados de PA[35-37]. Este patrón ha sido confirmado de forma concluyente por el Cardiovascular Determinants of Dementia Study (CASCADE) Consortium[38], que asoció a investigadores de 8 países europeos y donde se demostró una asociación estrecha entre la HTA y las LSB, particularmente en pacientes con mal control.

La presencia de LSB se ha asociado con el desarrollo de disfunción cognitiva. En 1987 se publicó la primera descripción de la presencia de déficits cognitivos selectivos en personas con LSB[39]. Estudios posteriores mostraron resultados desiguales por diversas razones (diferencias en cuanto al tamaño muestral, las características de la población y las técnicas de neuroimagen empleadas[40]), hasta que un estudio holandés[41] que evaluó diversas funciones cognitivas y las relacionó con la presencia de LSB en la resonancia magnética, en una amplia muestra poblacional, documentó en primicia que las LSB ocasionan deterioro cognitivo, con independencia de la presencia de otras lesiones como atrofia o

TABLA 1

Asociación entre valores de presión arterial (PA) y lesiones de la sustancia blanca cerebral (LSBC)

Autores, año	Lugar	Muestra	Variables	Covariables	Resultados			
Dufouil et al[35], 2001	Vascular Aging Study (Francia)	830 (58,2% mujeres) Edad media: 69 años Seguimiento: 4 años HTA ≥ 160/95 mmHg	LSBC	Edad, sexo, tabaco, alcohol, cardiopatía	**Grado de LSBC**			
					PA	**Leve (n = 319)**	**Moderado (n = 373)**	**Importante (n = 138)**
					PAS	1,0 (ref.)	OR = 1,02 (IC del 95%, 0,8-1,2)	OR = 1,32 (IC del 95%, 1,08-1,6)
					PAD	1,0 (ref.)	OR = 1,01 (IC del 95%, 0,9-1,12)	OR = 1,19 (IC del 95%, 1,05-1,4)
					Anti-HTA	1,0 (ref.)	OR = 1,12 (IC del 95%, 0,7-1,6)	OR = 2,39 (IC del 95%, 1,5-3,7)
					HTA	1,0 (ref.)	OR = 1,06 (IC del 95%, 0,7-1,4)	OR = 2,19 (IC del 95%, 1,4-3,3)
DeLeeuw et al[36], 2002	Rotterdam	563 (50% mujeres) Edad: 69 años. SM: 5 años 512 (53% mujeres) Edad: 51 años. SM: 20 años	LSBC	Edad, sexo, tabaco, DM, IMC	HTA < 5 años; OR = 1,6 (IC del 95%, 0,9-2,9) HTA > 5 años; OR = 1,8 (IC del 95%, 1,1-3,0) HTA < 20 años; OR = 2,9 (IC del 95%, 1,5-5,8) HTA > 20 años; OR = 2,6 (IC del 95%, 1,2-5,6)			
Schmidt et al[37], 2003	Austrian Stroke Prevention Study	2.007. Edad: 50-75 años 509: RM basal 271: 2 RM 191: 3 RM Seguimiento: 3-6 años	LSBC		Edad (β = 0,07; IC del 95%, 0,02-0,012) p = 0,008 HTA (β = 1,14; IC del 95%, 0,77-1,81) p = 0,001 Predictores de progresión			
Van Dick et al[38], 2004	8 países europeos	1.625 (51% mujeres) Edad media: 70 años Seguimiento: 5 años HTA ≥ 160/95	LSBC PV grado ≥ 4 SC ≥ 1,5 ml	Edad, sexo, diabetes, tabaco, CT	RR (*pool*), PAD (por 5 mmHg) y PAS (por 10 mmHg) actuales LSBPV 1,15 y 1,13 y para LSBSC 1,14 y 1,12			
					Cambios PAD por año (mmHg/año)			
					PV	< 2,5 OR = 4,1 (IC del 95%, 1,6-10,8)	–1 1,0 (ref.)	> 2,5 OR = 4,4 (IC del 95%,1,7-11,2)
					SC	OR = 2,3 (IC del 95%, 1,0-5,3)	1,0 (ref.)	OR = 1,9 (IC del 95%, 0,8-4,4)
					Cambios PAS por año (mmHg/año)			
					PV	< 2,5 OR = 1,9 (IC del 95%, 0,9-4,0)	0-2,55 1,0 (ref.)	> 5 OR = 2,4 (IC del 95%, 1,2-5,1)
					SC	OR = 1,4 (IC del 95%, 0,7-2,7)	1,0 (ref.)	OR = 1,2 (IC del 95%, 0,6-2,4)

Anti-HTA: tratamiento antihipertensivo; CT: colesterol total; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; LSBPV: lesiones de la sustancia blanca periventricular; LSBPV 1,15 y 1,13: riesgos relativos para la presencia de LSBPV en relación con la PAD (1,15) y la PAS (1,13) (no se especifican los IC); LSBSC 1,14 y 1,12: riesgos relativos para la presencia de LSBSC en relación con la PAD (1,14) y la PAS (1,12) (no se especifican los IC); LSBSC: lesiones de la sustancia blanca subcortical; OR: *odds ratio*; PAD: PA diastólica; PAD (por 5 mm): aumento del riesgo por cada incremento de 5 mmHg en la PAD; PAS: PA sistólica; PAS (por 10 mm): aumento del reisgo por cada incremento de 10 mmHg en la PAS; PV: periventricular; ref.: referencia; RM: resonancia magnética; RR: riesgo relativo; RR *(pool)*: riesgo relativo acumulado; SC: subcortical; SM: seguimiento medio.

infartos. Además, por primera vez se analizó el efecto de las lesiones según su localización (periventricular o subcortical), y se demostró que son las LSB de localización periventricular, pero no las subcorticales, las que comprometen la función cognitiva, fundamentalmente las tareas de velocidad de procesamiento psicomotor.

Para concluir, en la tabla 2 se resumen los resultados de un estudio neuropatológico[42] y 3 estudios de base neurorradiológica[43-45] que, desde una perspectiva longitudinal, demostraron una asociación positiva e independiente entre diversos índices de PA y la presencia de otras lesiones cerebrales como atrofia, placas neuríticas y ovillos neurofibrilares.

Hipertensión arterial como factor de riesgo de deterioro cognitivo

Para considerar que una variable determinada constituye un factor de riesgo causal para desarrollar un determinado proceso, debe cumplir una serie de condiciones, tales como demostrar que la asociación entre la exposición al factor de riesgo y el resultado es independiente de otros factores de riesgo, además de ser uniforme y sólida en diferentes estudios, existir una relación temporal previa y demostrarse que si se reduce la exposición al factor también se reduce el riesgo[46].

Estudios epidemiológicos

La relación entre la PA y la función cognitiva ha sido el tema de numerosos estudios epidemiológicos realizados con diferentes perspectivas en cuanto a su diseño (transversal o longitudinal), edad de inclusión de la población, evaluación de la función cognitiva o diagnóstico de demencia[47]. Diversas publicaciones recientes han explorado las evidencias epidemiológicas de la asociación entre la PA y la función cognitiva[47-50]. Para nuestra revisión hemos considerado exclusivamente los estudios poblacionales con diseño longitudinal (el lector interesado en los estudios de diseño transversal puede consultar otras referencias[47,49]) que han definido

TABLA 2

Asociación entre valores de presión arterial y las lesiones cerebrales

Autores, año	Lugar	Muestra	Variables	Covariables	Resultados
Petrovitch et al[42], 2000	Honolulu Asia Aging Study	243. Edad: 53 años Seguimiento: 36 años	OH ON PH PN	Edad (muerte) Apolipoproteína ε4 Anti-HTA	OH PAS ≥ 160 mmHg; OR = 1,41; p = 0,30 PAD ≥ 95 mmHg; OR = 2,39; p < 0,003 ON PAS ≥ 160 mmHg; OR = 1,51; p = 0,37 PAD ≥ 95 mmHg; OR = 1,66; p = 0,26 PH PAS ≥ 160 mmHg; OR = 2,18; p < 0,03 PAD ≥ 95 mmHg; OR = 0,87 PN PAS ≥ 160 mmHg; OR = 2,05; p < 0,05 PAD ≥ 95 mmHg; OR = 0,69
Den Heijer et al[43], 2003	Rotterdam	513 (53% mujeres) Sin anti-HTA: 434 Con anti-HTA: 79 Edad: 51 años Seguimiento: 20 años	Atrofia cortical	Edad, sexo, tabaco	PAD (+ 5 mmHg) sin tratamiento; OR = 0,08 (IC del 95%: 0,00-0,17); p = 0,05 PAD (+ 5 mmHg) con tratamiento; OR = –0,02 (IC del 95%, –0,22 a 0,19); p = 0,89
Den Heijer et al[44], 2005	Rotterdam	511 (49% mujeres) Sin anti-HTA: 136 Con anti-HTA: 288 Edad media (DE): 68,5 (8,0) años Seguimiento: 5 años	Atrofia LTM LSB	Edad, sexo, tabaco, CT/cHDL, IMC	> PAD 5 años antes predice < volumen de hipocampo y amígdala en personas sin tratamiento anti-HTA Coexisten LSB graves y atrofia
Goldstein et al[45], 2005	Los Ángeles (EE.UU.)	121 (57% mujeres) Edad media (DE): 71,3 (5,8) años Seguimiento: 5 años MAPA	Hiperintensidades en la sustancia blanca H. Córtex insular Atrofia	Edad, sexo, educación, alcohol, IMC, ejercicio	En sujetos sanos, con PA inicial relativamente baja, pequeños aumentos en la medida de MAPA se asocian a mayor atrofia y LSBSC a 5 años

Anti-HTA: tratamiento antihipertensivo; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CT: colesterol total; DE: desviación estándar; H: hipocampo; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; LSB: lesiones de la sustancia blanca; LSBSC: lesiones de la sustancia blanca subcortical; LTM: lóbulo temporal medio; MAPA: seguimiento ambulatorio de la presión arterial; N: neocórtex; OH: ovillos en hipocampo; ON: ovillos en neocórtex; OR: *odds ratio*; PA: presión arterial; PAD: PA diastólica; PAS: PA sistólica; PH: placas en neocórtex; PN: placas en hipocampo; PH: placas hipocampo; PN: placas neocórtex.

TABLA 3

Estudios longitudinales de relación entre la presión arterial en la edad media de la vida y la función cognitiva tardía

Autores, años/estudio	Muestra	Variables	Covariables	Resultados
Elias et al[51], 1993/Framingham	1.702 (60% mujeres). Edad: 55-88 años. PA medida 20 años antes	Puntuación en diversos test	Ictus, tabaco, alcohol y ocupación	PA elevada (variable continua) y cronicidad se relacionan con una peor función cognitiva
Launer et al[52], 1995/Honolulu Asia Aging Study	3.735 japoneses-americanos. EM: 78 años. PA medida 25 años antes	CASI < 25	Ictus, enfermedad cardíaca, ITB	PAS (160 frente a < 100 mmHg); OR = 2,11 (IC del 95%, 1,22-3,66)
Kilander et al[53], 1998/Suecia	999 varones de 69-75 años. PA medida a los 50 años	MMSE	Ictus, nivel laboral	PAD (quintiles) a los 50 años en relación inversa con FCG a los 70 años
Swan et al[54], 1998/EE.UU.	392 varones de 68-79 años. PA medida entre 43 y 53 años	MMSE y otros	Ictus	PAS persistente (140 mmHg) se relacionó con mayor declive de la FC a los 10 años
Swan et al[55], 1998/ Western Collaborative Group, EE.UU.	717 varones. EM: 75 años. PA medida a EM de 45 años	6 test	Ictus, depresión, anti-HTA	PAS persistente (140 mmHg) se relacionó con reducción de aprendizaje verbal y función mnésica
Tzourio et al[56], 1999/Vascular Aging Study, Francia	1.172 (65% mujeres). Edad: 59-71 años. Seguimiento: 4 años	DC; MMSE cae ≥ 4 puntos en 4 años	MMSE basal, sueldo, Apolipoproteína ε, depresión, alcohol	PAS ≥ 160/95 mmHg; OR = 2,8 (IC del 95%, 1,6-5) Sin anti-HTA en HTA; OR = 4,3 (IC del 95%, 2,1-8,8)
Kilander et al[57], 2000/Suecia	502 varones suecos de 69-74 años. PA medida a los 50 años	13 test	Ictus, nivel laboral	PAD baja (≤ 70 mmHg) se relaciona con mejor realización de tests que evalúan las FC fronto-subcorticales
Kivipelto et al[58], 2001/Kuopio, Finlandia	1.449 (62% mujeres). Edad ≥ 65 años. Seguimiento: 21 años	DCL (Cínica Mayo)	IMC	PAS (160 frente a < 140 mmHg); OR = 1,2 (IC del 95%, 0,72-2,2) Sin asociación con PAD
Knopman et al[59], 2001/ARIC, EE.UU.	10.963 (56% mujeres). Edad: 47-70 años. Seguimiento: 6 años	Subtests de símbolos digitales WAIS	Etnia, consumo de drogas SNC	HTA ≥ 140/90 mmHg o anti-HTA se relaciona con menor puntuación
Elias et al[60], 2004/Maine Longitudinal Study, EE.UU.	592 (52% mujeres). Edad: 18-83 años. PA medida 20 años antes	WAIS	Tabaco, alcohol, ocupación, IMC, depresión	PA elevada (variable continua): relación inversa con puntuaciones en tests de fluidez y visuales

Anti-HTA: tratamiento antihipertensivo; DC: deterioro cognitivo; DCL: deterioro cognitivo leve; EM: edad media; FC: función cognitiva; FCG: función cognitiva global; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; ITB: índice tobillo-brazo; MMSE: miniexamen del estado mental; OR: *odds ratio*; PA: presión arterial; PAD: PA diastólica; PAS: PA sistólica; SNC: sistema nervioso central; WAIS: escala de inteligencia Weschler para adultos.

TABLA 4
Estudios longitudinales de relación entre la presión arterial en la edad tardía y la función cognitiva: asociación con la hipertensión arterial

Autores, años/estudio	Muestra	Variables	Covariables	Resultados
EHaan et al[62], 1999/Cardiovascular Health Study, EE.UU.	5.888 (69% mujeres). Edad: 65 años. Seguimiento: 7 años	MMSE, subtest de símbolos digitales	Etnia. Ictus	Cada elevación de 1 DE (22 mmHg) en PAS se relacionó con una pérdida de 0,96 puntos en el MMSE en 7 años
Reinpretch et al[63] 2003/Suecia	186 evaluados a la edad de 68 y 81 años	Batería de tests	Tabaco, alcohol, ejercicio, medidas arteriosclerosis	PAD (terciles) a los 68 años en relación inversa con los resultados de los tests verbales, espaciales y velocidad de procesos
Piguet et al[64], 2003/Sydney Older Persons Study	377 (47% mujeres). Edad: 75 años. Seguimiento: 6 años	MMSE		En individuos con HTA clínica, mayor declive en el MMSE en 6 años
Elias et al[65], 2003/Framingham	1.423 (61% mujeres). Edad:55-78 años. Seguimiento: 4-6 años	Batería de tests	Ocupación, tabaco, alcohol DM, CT	PAS (140/90 mmHg) se relacionó con menor puntuación total en varones
Waldstein et al[66], 2005/Baltimore Longitudinal Study, EE.UU.	847 (44% mujeres). Edad: 60-96 años. Seguimiento hasta 11 años	Batería de tests	Tabaco, alcohol, anti-HTA, depresión	PAS alta (variable continua) relacionada con peor FC y mayor deterioro cognitivo

CT: colesterol total; DM: diabetes mellitus; FC: función cognitiva; HTA: hipertensión arterial; MMSE: miniexamen del estado mental; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

como variable principal el estudio de la función cognitiva por medio de diversos tests. Dividiremos estos estudios según la edad de la población en el momento de inclusión.

Estudios sobre la relación entre presión arterial en las edades medias de la vida y función cognitiva. En 1993 Elias et al[51] publicaron el primer estudio longitudinal que demostró que los valores elevados de PA, determinados por exploraciones realizadas bianualmente durante 10 años, predecían de forma significativa puntuaciones inferiores en la función cognitiva global, atención y memoria 20 años después. En la tabla 3 se resumen las características y los resultados de 10 estudios[51-60] que exploran esta relación y que demuestran de forma uniforme el efecto perjudicial que sobre la función cognitiva, evaluada por métodos diferentes, tiene la HTA, especialmente la HTA sistólica. En los 2 estudios suecos se pone de relieve cómo la HTA diastólica en varones menores de 50 años se asoció con mayor disfunción cognitiva a los 70 años. Sólo el estudio finlandés, que recogió como variable para años cuantificar la disfunción cognitiva los criterios de la Clínica Mayo para definir el deterioro cognitivo leve[61], no detectó una asociación significativa.

Estudios sobre la relación entre presión arterial en edades tardías y función cognitiva. Al no ser uniformes los resultados de los estudios que exploran la relación entre los valores de PA en edades tardías de la vida y la función cognitiva, se resumen los resultados de los principales estudios según sean positivos[62-66] (tabla 4), negativos[67-69] (tabla 5) o en U[70-72] (tabla 6).

Estudios observacionales. Diversos estudios que han explorado la relación entre la HTA y la función cognitiva analizaron la influencia de la medicación antihipertensiva[31,49,73]. En la tabla 7 se resumen 11 estudios[56,68,74-82] prospectivos que incluyeron un análisis multivariado, ajustado para otras variables, de la posible influencia del tratamiento antihipertensivo sobre la incidencia de afectación cognitiva o demencia franca. Las diferencias metodológicas entre ellos hacen imposible un análisis de conjunto. De dichos estudios, 9 concluyen que el tratamiento antihipertensivo disminuye el riesgo de deterioro cognitivo, descenso que es significativo en 6 estudios[74-77,81,82] y proporcional a la duración del tratamiento, de tal forma que uno de los estudios concluye que cada año de tratamiento antihipertensivo se asociaría a una reducción de alrededor del 5% del riesgo de desarrollar diversas formas de deterioro cognitivo[82].

Los resultados expuestos, aunque prometedores, deben interpretarse con cautela por las limitaciones propias de tales estudios, fundamentalmente la asociación causal reversible y la falta de grupo control.

Ensayos clínicos. Hay que tener en cuenta que ningún ensayo clínico de los que se comentan a continuación se diseñó específicamente para evaluar el impacto del tratamiento antihipertensivo sobre la cognición, que ninguno disponía de controles basales ni utilizó instrumentos de evaluación lo suficientemente sensibles y específicos para detectar cambios sutiles en los diferentes aspectos de la función cognitiva. Es probable que el efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la cognición sea modesto, por lo que para demostrar diferencias significativas se necesitarían muestras y seguimientos superiores a los de la mayoría de los ensayos. Además, la inclusión de pacientes heterogéneos y el empleo de fármacos con efectos conocidos sobre la cognición añaden elementos de confusión en la interpretación de los resultados publicados[83].
Los resultados de estos ensayos clínicos son contradictorios. Los 2 primeros, el SHEP[84] y el MRC[85], no encontraron diferencias entre los grupos. Sin embargo, en el estudio Syst-Eur[86] se consiguió una reducción del riesgo de demencia en el 50% de los tratados durante 2 años con nitrendipino. Tras la finalización del ensayo todos los participantes continuaron 2 años más con dicho tratamiento, que se confirmó que reducía el riesgo de demencia en un 55% (IC del 95%, 24-73%)[87]. En el estudio PROGRESS[88], el tratamiento combinado con perindopril e indapamida, pero no el tratamiento con perindopril en monoterapia, comparados con placebo, redujo la incidencia de demencia en pacientes con antecedentes de ECV. De forma similar, el estudio HOPE[89] demostró una reducción del 41% en el deterioro cognitivo relacionado con la presentación de un ictus. El estudio SCOPE[90] no logró demostrar que el candesartán tuviera un efecto protector sobre la aparición de deterioro cognitivo. Sin embargo, el diseño inicial, que consistía en comparar el tratamiento frente a placebo, no pudo mantenerse por razones éticas, de modo que el grupo «placebo» fue tratado con diversos antihipertensivos, entre ellos los diuréticos y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II). Finalmente, un pequeño estudio ha demostrado la superioridad significativa del valsartán respecto al enalapril en la realización de diversos tests cognitivos[91].
En 4 de los ensayos citados[84,87,88,90], que incluyeron en total a 18.196 pacientes, se incorporó como variable secundaria

TABLA 5

Estudios longitudinales de relación entre la presión arterial en la edad tardía y función cognitiva: sin asociación*

Autores, años/estudio	Muestra	Variables	Covariables	Resultados
Hebert et al[67], 2004/Chicago Health and Aging Project	4.284 (62% mujeres; 62% afroamericanos). Edad: 65 años. Seguimiento: 6 años	4 tests cognitivos	Origen étnico	PA sin relación significativa con la FC
Tervo et al[68], 2004 /Kuopio, Finlandia	806 (61% mujeres). Edad: 60-76 años. Seguimiento: 3 años	DCL (Clínica Mayo)	Apolipoproteína ε	PAS (160/95 mmHg); sin relación con DCL. En anti-HTA: OR = 1,9 (IC del 95%, 1,1-3,3)
Solfrizzi et al[69], 2004/Italia	1.445 (49% mujeres). Edad: 65-84 años. Seguimiento: 3,5 años.	DCL definido como MMSE ajustado < 1,5 DE	Tabaco, colesterol, cardiopatía	HTA (médicamente tratada o 140/90 mmHg); OR = 1,2 (IC del 95%, 0,8-1,9)

*Modificada de Qiu et al[47].
Anti-HTA: tratamiento antihipertensivo; DCL: deterioro cognitivo leve; DE: desviación estándar; FC: función cognitiva; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; MMSE: miniexamen del estado mental; OR: *odds ratio*; PA: presión arterial; PAS: PA sistólica.

TABLA 6

Estudios longitudinales de relación entre presión arterial en la edad tardía y función cognitiva: relación en U*

Autores, años/estudio	Muestra	Variables	Covariables	Resultados
Guo et al[70], 1997/Proyecto Kungsholme, Suecia	1.736 (76% mujeres). Edad ≥ 75 años. Seguimiento: 3 años	MMSE < 24 puntos	Ictus, cardiopatía	PAS < 130 frente a 130-159 mmHg; OR = 1,9 (IC del 95%, 1,0-3,5) sin anti-HTA PAS ≥ 180 frente a 130-159 mmHg; OR = 1,6 (IC del 95%, 0,9-3,0) con anti-HTA
Glynn et al[71], 1999, EE.UU.	3.657 (56% mujeres). Edad ≥ 65 años. Seguimiento: 9 años	Cuestionario		PAS < 130 ≥ 160 mmHg se relaciona con mayor índice de errores
Bohannon et al[72], 2002/Duke Population Study, EE.UU.	3.202 (65% mujeres; 55% afroamericanos). Edad ≥ 65: años. Seguimiento: 3 años	Cuestionario breve sobre el estado mental	Etnia, DM, Ictus, cardiopatía, tabaco, depresión	Relación en U entre PAS y declive del FC en blancos; sin asociación en afroamericanos

*Modificada de Qiu et al[47].
Anti-HTA: tratamiento antihipertensivo; DM: diabetes mellitus; FC: función cognitiva; IC: intervalo de confianza; MMSE: miniexamen del estado mental; OR: *odds ratio*; PAS: presión arterial sistólica.

independiente la aparición de demencia, que ocurrió en 642 casos. En conjunto, la combinación de los resultados demuestra un beneficio débil del tratamiento antihipertensivo sobre la prevención del deterioro cognitivo (OR global = 0,89; IC del 95%, 0,75-1,04), que no alcanza la significación estadística. Sin embargo, si excluimos los ensayos que emplearon fármacos con actividad sobre el sistema renina-angiotensina –perindopril en monoterapia y candesartán–, los resultados se vuelven significativamente favorables (OR = 0,75; IC del 95%, 0,60-0,94)[92].

La conclusión de una revisión Cochrane que incluyó los 3 ensayos que evalúan los efectos del tratamiento antihipertensivo sobre el desarrollo de deterioro cognitivo y demencia en pacientes sin antecedentes de ECV (SHEP, Syst-Eur y SCOPE) es que, teniendo en cuenta los sesgos extraídos del análisis de los datos (abandonos, pacientes asignados a placebo que están con tratamiento antihipertensivo), no hay evidencia convincente de que el descenso de la PA prevenga el desarrollo de demencia o deterioro cognitivo en pacientes hipertensos sin aparente ECV previa[93].

Se ha analizado en profundidad el resultado confuso de los estudios de intervención. Además de las limitaciones metodológicas comentadas tanto para los estudios observacionales como para los ensayos clínicos, hay que tener en cuenta, por una parte, que el beneficio sobre la función cognitiva del tratamiento antihipertensivo podría depender de la edad, y desconocemos los valores de PA óptimos para mantener la cognición en personas muy mayores con o sin ECV[49]. De otra parte, habría que considerar las diferentes propiedades de los antihipertensivos evaluados y analizar si el efecto beneficioso dependería exclusivamente del control de la PA o de otros efectos no relacionados con ese descenso. Estos últimos dependerían de las características individuales o de la clase de fármacos y podrían prevenir la afectación cognitiva mediada por la HTA. Así, los fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica, como el nitrendipino[86] o el perindopril[94,95], podrían ser más beneficiosos. También los fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina, especialmente los ARA-II, podrían tener un efecto específico sobre la función cognitiva en personas hipertensas por sus efectos antiproliferativos, antioxidantes y de aumento del óxido nítrico. Desde el punto de vista molecular el sistema renina-angiotensina parece desempeñar un papel muy importante en las relaciones entre la HTA y la función cognitiva. Las angiotensinas cerebrales II, III y IV influyen en el aprendizaje y la memoria modulando la actividad de otros neurotransmisores como la acetilcolina. La angiotensina II deteriora el flujo sanguíneo cerebral, aumenta el estrés oxidativo y reduce el óxido nítrico, anomalías asociadas con una peor función cognitiva. Además, los pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen valores elevados de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) en el hipocampo, córtex frontal y núcleo caudado, y los portadores del alelo D del gen de la ECA presentan una mayor susceptibilidad de deterioro cognitivo[96,97].

Por otra parte, la publicación de un subestudio de neuroimagen de algunos sujetos incluidos en el PROGRESS demuestra cómo el tratamiento hipotensor retrasó o detuvo la progresión de las LSB en los pacientes, aunque al no cuantificarse la función cognitiva ni el grado de atrofia cerebral no se puede deducir si el hallazgo es clínicamente significativo[98].

Un dato más a favor del uso potencial de los ARA-II procede de un estudio que demuestra cómo diversos polimorfismos del gen del angiotensinógeno y del receptor tipo 1 de la angiotensina II se asocian a HTA, aterosclerosis y LSB[99].

Si consideramos que el efecto fisiopatológico fundamental de la HTA sobre el cerebro es la alteración de la microcircu-

TABLA 7

Estudios observacionales de asociación entre el uso de antihipertensivos y afectación cognitiva

Autores, años/estudio	Autores, años/estudio	Variable principal	Covariables	Resultados
Tzourio et al[56], 1999/EVA, Francia	1.150 (59% mujeres). Edad: 65,2 años. Tratamiento: 25,6%. Seguimiento: 4 años	DC	Edad, sexo, Apolipoproteína ε4, educación, alcohol, MMSE, depresión	Eventos: 8,5% OR = 1,1 (IC del 95, 0,7-1,7); p = 0,66
Murray et al[74], 2002/Indianápolis, EE.UU.	1.617 (66,5 mujeres). Edad: 67,1 años. Tratamiento: 46,6%. (A: 9,5%; AC: 18,2%; Cd: 11,1%; D: 28,3%). Seguimiento: 5 años.	DC	Edad, sexo, HTA, educación, cardiopatía	Eventos: 17,8% Total: OR = 0,62 (IC del 95%, 0,45-0,84); p = 0,002 IECA: OR = 0,64 (IC del 95%, 0,38-1,09); p = 0,002 AC: OR = 0,86 Cd: OR = 0,94 D: OR = 0,80
Hajjar et al[75], 2005/Palmetto, EE.UU.	350 (73% mujeres). Edad: 77 años. Tratamiento: 54,5%. Seguimiento: 2,1 años.	DC	Edad, sexo, raza, IMC, PA, DM, ECV, tabaco, MMSE	Eventos: 17,7% OR = 0,56 (IC del 95%, 0,38-0,63); p = 0,004
Tervo et al[68], 2004/Kuopio, Finlandia	747 (61% mujeres). Edad: 68 años. Tratamiento: 34%. Seguimiento: 3,2 años	DCL	Edad, sexo, Apolipoproteína ε4, educación, ECV, cardiopatía, HTA	Eventos: 8,8% OR = 1,61 (IC del 95%, 0,87-2,99); p = 0,12
Guo et al[76], 1999/ Kungholmen, Suecia	1.307 (76% mujeres). Edad: 82 años. Tratamiento: 44,9%. (D: 37%). Seguimiento: 3 años	Demencia	Edad, sexo, educación, PAS, ictus, cardiopatía	Eventos: 17,1% OR = 0,7 (IC del 95%, 0,6-1,0); p = 0,03 D: OR = 0,7 (IC del 95%, 0,5-1,0); p = 0,02
Veldt et al[77], 2001/Rotterdam	6.416 (58,7 mujeres). Edad: 68,7 años. Tratamiento: 28,6%. Seguimiento: 2,2 años	Demencia, EA, DV	Edad, sexo, IMC, PAS/PAD, EAP, DM, ictus, tabaco, educación MMSE	Eventos: D: 1,8%; EA: 1,3%; DV: 0,3% Demencia: OR = 0,67 (IC del 95%, 0,45-1,0); p = 0,046 EA: OR = 0,77 DV: OR = 0,30 (IC del 95%, 0,09-0,92); p = 0,03
Morris et al[78], 2001/Epese	634 (63,2% mujeres). Edad: 72 años. Tratamiento: 33,6%. Seguimiento: 4 años	EA	Edad, sexo, PAS	Eventos: 15,6% OR = 0,66 (IC del 95%, 0,17-2,61); p = 0,54
Lindsay et al[79], 2002/Canadian Study of Health and Aging	3.238 (58% mujeres). Edad: 73,3 años. Tratamiento: 41,2%. Seguimiento: 5 años	EA	Edad, sexo, educación	Eventos: 4,7% OR = 0,91 (IC del 95%, 0,64-1,30); p = 0,74
Yasar et al[80], 2005/Baltimore Longitufinal Study of Aging	1.092 (37% mujeres). Edad media: 67,1 años. Tratamiento: 20%	EA	Sexo, HTA, EC, tabaco, educación	Eventos: 10,5% RR = 0,30 (IC del 95%, 0,07-1,25); p = 0,19
Kachaturian et al[81], 2006/Cache County Study, EE.UU	3.217 (59% mujeres). Edad: 74,1 años. Tratamiento: 45,3%. Seguimiento: 3,2 años. IECA: 15%. D: 26%. DaK+: 5%. AC: 14%. Cd: 4%.	EA	Edad, sexo, Apolipoproteína ε4, educación, DM, CT, ictus, cardiopatía	Eventos totales: 3,17% OR = 0,64 (IC del 95%, 0,41-0,98); p = 0,036 IECA: OR = 1,13 (IC del 95%, 0,60-1,98); p = 0,66 D: OR = 0,61 (IC del 95%, 0,37-0,98); p = 0,037 DaK+: OR = 0,26 (IC del 95%, 0,08-0,64); p = 0,003 AC: OR = 0,86 (IC del 95%, 0,45-1,5); p = 0,60 OR = 0,53 (IC del 95%, 0,16-1,3); p = 0,17
Peila et al[82], 2006/Honolulu Asia Aging Study	1.294 varones. Edad: 76,7 años. NT: 446; HTA: 848. HTA sin tratamiento: 11%. HTA con tratamiento: 54,8%. > 5 años: 15%. 5-12 años: 11,5%. > 12 años: 28%. Seguimiento: 5 años	Demencia EA DV	Edad, sexo, Apolipoproteína ε4, educación, IMC, ITB, tabaco, ictus, cardiopatía	Eventos totales: 8,35% EA: 5,02% DV: 1,47%

	HR (IC del 95%) Demencia	HR (IC del 95%) EA	HR (IC del 95%) DV
N	1.294	1.251	1.205
Casos	108	65	19
Tratamiento	0,94 (0,89-0,99)	0,96 (0,9-0,99)	0,94 (0,89-0,99)
(años)	1	1	1
HTA sin tratamiento			
Duración del tratamiento (años)			
< 5	0,94 (0,5-1,72)	0,62 (0,27-1,43)	2,04 (0,6-6,9)
5-12	0,52 (0,24-1,09)	0,54 (0,21-1,3)	0,18 (0,10-1,71)
> 12	0,40 (0,22-0,75)	0,35 (0,16-0,78)	0,32 (0,10-1,34)
P	0,001	0,014	0,009
NT	0,42 (0,2-0,89)	0,26 (0,1-0,7)	ND
Control PA	0,45 (0,22-0,91)	0,24 (0,1-0,6)	0,42 (0,1-0,96)

AC: antagonistas del calcio; Cd: antagonistas del calcio dihidropiridinas; CT: colesterol total; D: diuréticos; DaK+: diuréticos ahorradores de potasio; DC: deterioro cognitivo; DCL: DC leve; DM: diabetes mellitus; DV: demencia vascular; EA: enfermedad de Alzheimer; EAP: enfermedad arterial periférica; ECV: enfermedad cerebrovascular; HR: razón de riesgo *(hazard ratio)*; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; ITB: índice tobillo-brazo; MMSE: mini-examen cognitivo; NT: normotensos; OR: *odds ratio*; PA: presión arterial; PAD: PA diastólica; PAS: PA sistólica; RR: riesgo relativo.

lación, el tratamiento más lógico para prevenir ese daño son los fármacos inhibidores de la ECA, ARA-II y antagonistas del calcio[9], al reducir la presión central del pulso. Se ha observado el beneficio sobre la función microvascular de estos fármacos[14] y del ejercicio físico[100], que también disminuye la presión del pulso a través de una mejora de la función endotelial.

Conclusiones

El deterioro de la función cognitiva es uno de los principales retos de salud pública a los que la sociedad tiene que enfrentarse. De las diferentes nosologías que como denominador común deterioran aquélla, hay evidencia epidemiológica que confirma el sólido impacto causal de la HTA sobre las principales entidades causantes, ya sea a través de los efectos de un ictus sintomático o mediante las consecuencias fisiopatológicas de ésta sobre los vasos y el tejido cerebral, siendo las áreas implicadas en la atención, la función ejecutiva y el procesamiento de la información particularmente vulnerables.

Si bien los resultados de los estudios centrados en evaluar el impacto nocivo que a largo plazo tiene la HTA sobre la función cognitiva son coincidentes y confirman su asociación en poblaciones en edades medias de la vida, quedan aún cuestiones pendientes sobre el valor óptimo de la PA en el anciano sano o con antecedentes de un ictus, ya que la información de que se dispone apunta a que una disminución de la PA más allá de ciertos valores podría ser perjudicial por sus efectos nocivos sobre la perfusión cerebral y la cognición. Además, faltan estudios que muestren predictores clínicos, neuropsicológicos y genéticos que permitan identificar a los pacientes «vulnerables».

Mientras se esperan los resultados de estudios que tratan de aumentar el nivel de evidencia sobre el efecto beneficioso que el control de la PA tiene sobre la función cognitiva y de determinar cuál es el régimen terapéutico hipotensor más eficaz, el diagnóstico y el control adecuados de la HTA probablemente constituya una de las estrategias para prevenir o retrasar el deterioro cognitivo con independencia de su nosología.

Agradecimientos

Al Dr. Manuel Pérez Miranda, cuyos comentarios han contribuido a la redacción final del manuscrito. Al Dr. José Zamorano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Au R, Kannel WB, et al. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. Stroke. 2006;37:345-50.
2. Van der Flier WM, Scheltens P. Epidemiology and risk factors for dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76 Suppl V:2-7.
3. Yin YP, Di Legge S, Ostbye T, Feigghtner JW, Hachinski V. The reciprocal risk of stroke and cognitive impairment in an elderly population. Alzheimer's & Dementia. 2006;2:171-8.
4. Vasan RS, Beiser A, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D. Residual lifetime risk of developing hypertension in middle-aged women and men. The Framinghan Heart Study. JAMA. 2002;287:1003-10.
5. Redon J, Cea Calvo L, Lozano J, Martí-Canales J, Llisterri J, Aznar J, et al. Blood pressure and estimated risk of stroke in the elderly population of Spain. The PREV-ICTUS Study. Stroke. 2007;38:1167-73.
6. Del Barrio JL, Medrano MJ, Arce A, Bergarache A, Bermejo F, Díaz J, et al. Prevalencia de factores de riesgo vascular en poblaciones españolas de 70 años y más en estudios puerta a puerta de enfermedades neurológicas. Neurología. 2007;22:138-46.
7. Waldstein SR, Jennings JR, Ryan CM, Muldoon MF, Shapiro AP, Polefrone JM, et al. Hypertension and neuropsychological performance in men: interactive effects of age. Health Psychol. 1996;15:102-9.
8. O'Brien J, Erkinjuntii T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, et al. Vascular cognitive impairment. Lancet Neurol. 2003;2:89-93.
9. O'Rourke MF, Safar ME. Relations between aortic stiffening and microvascular disease of brain and kidneys. Hypertension. 2005;46:200-4.
10. Spence JD. Cerebral consequences of hypertension: where do they lead? J Hypertens. 1996;14 Suppl 5:139-45.
11. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Parmar K, Bamford JM, Bridley D, et al. Markers of arterial disfunction in lacunar infarction and ischemic leukoaraiosis. Brain. 2003;126:424-32.
12. Wong TI, Klein R, Sharrett R, Nieto FJ, Boland L, Couper D, et al. Retinal microvascular abnormalities and cognitive impairment in middle-aged persons. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Stroke. 2002;33:1487-92.
13. Gao E, Young WL, Pile-Spellman J, Ornstein E, Ma Q. Mathematical considerations for modeling cerebral blood flow autoregulation to systemic arterial pressure. Am J Physiol. 1998;274:1023-31.
14. Safar ME. Peripheral pulse pressure, large arteries and microvessels. Hypertension. 2004;44:121-2.
15. Ruland S, Aiyagari V. Cerebral autoregulation and blood pressure lowering. Hypertension. 2007;49:977-8.
16. Cordonnier C, Alman AS, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standars for study design and repoting. Brain. 2007;130:1988-2003.
17. Fazekas F, Kleinert R, Roob G, Kleinert G, Kapeller P, Schmidt R, et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. AJNR Am J Neuroradiol. 1999;20:637-42.
18. Nakata Y, Shiga K, Yoshikawa K, Mizuno T, Mori S, Yamada K, et al. Subclinical brain hemorrhages in Alzheimer's disease: evaluation by magnetic resonance T2*-weighted images. Ann N Y Acad Sci. 2002; 977: 169-72.
19. Hanyu H, Tanaka Y, Shimizu S, Takasaki M, Abe K. Cerebral microbleeds in Alzheimer's disease. J Neurol. 2003;250:1496-7.
20. Cordonnier C, Van der Flier WM, Sluimer J, Leys D, Barkhof F, Scheltens P. Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting. Neurology. 2006;66:1356-60.
21. Seo SW, Lee BH, Kim EJ, Chin J, Cho YS, Ion U, et al. Clinical significance of microbleeds in subcortical vascular dementia. Stroke. 2007;38:1949-51.
22. Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, Takahashi A, Itoyama Y. Silent cerebral microbleeds on T2*-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. Stroke. 2002;33:1536-40.
23. Werring DJ, Frazer DW, Coward LJ, Losseff NA, Watt H, Cippolotti L, et al. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2*-weighted gradient-echo MRI. Brain. 2004;127:2265-75.
24. Masuda J, Nabika T, Notsu Y. Silent stroke: pathogenesis, genetic factors and implications as a risk factor. Curr Opin Neurol. 2001;14:77-82.
25. Uehara T, Tabuchi M, Mori E. Risk factors for silent cerebral infarcts in subcortical white matter and basal ganglia. Stroke. 1999;30:378-82.
26. Leary MC, Saver JF. Annual incidence of first silent stroke in the United States: a preliminary estimate. Cerebrovasc Dis. 2003;16:280-5.
27. Vermeer S, Koudstaal P, Oudkerk M, Hofman A, Breteler M. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. Stroke. 2002;33:21-5.
28. Vermeer S, Prins ND, Den Heijer T, Hofman A, Koudstaal P, Breteler M. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Engl J Med. 2003;34:1215-22.
29. Kovari E, Gold G, Hermann FR, Canuto A, Hof PR, Michel JP, et al. Cortical microinfarcts and demyelination significantly affect cognition in brain aging. Stroke. 2004;35:410-4.
30. Gold G, Kovari E, Hermann FR, Canuto A, Hof PR, Michel JP, et al. Cognitive consequences of thalamic, basal ganglia and deep white matter lacunes in brain aging and dementia. Stroke. 2005;36: 1184-8.
31. Manolio T, Olson J, Longstreth WT. Hypertension and cognitive function: pathophysiologic effects of hypertension on the brain. Curr Hypertens Rep. 2003;5:255-61.
32. Birkenhäger WH, Staessen JA. Progress in cardiovascular diseases: cognitive function in essential hypertension. Prog Cardiovasc Dis. 2006;49:1-10.
33. Pantoni L, García JH. Patogenesis of leucoaraiosis. A review. Stroke. 1997;28:652-9.
34. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertesion, its treatment and its control. The ARIC study. Stroke. 1996;27:2262-70.
35. Dufoil C, De Kersaint-Gilly A, Besançon V, Levy C, Auffray E, Brunnereau L, et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities. The EVA MRI Cohort. Neurology. 2001;56:921-6.
36. DeLeeuw FE, De Groot JC, Oudkerk M, Witteman JCM, Hofman A, Van Gijn J, et al. Hypertension and white matter lesions in a prospective cohort study. Brain. 2002;125:765-72.
37. Schmidt R, Enzinger C, Ropele S, Schmidt H, Fazekas F. Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian Stroke Prevention study. Lancet. 2003;361:2046-8.
38. Van Dick E, Breteler MMB, Schmidt R, Berger K, Nilsson LG, Oudkerk M, et al, for the CASCADE Consortium. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions. Hypertension. 2004;44:625-30.

39. Steingart A, Hachinski VC, Lau C, Fox A J, Díaz F, Cape R, et al. Cognitive and neurologic findings in subjects with diffuse white matter lucencies on computed tomographic scan (leuko-araiosis). Arch Neurol. 1987;44:32-5.
40. Inzitari D. Age-related white matter changes and cognitive impairment. Ann Neurol. 2000;47:141-3.
41. De Groot JC, DeLeeuw FE, Oudkerk M, Van Gijn J, Hofman A, Jolles J, et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: The Rotterdam Scan Study. Ann Neurol. 2000;47:145-51.
42. Petrovitch H, White LR, Izmirilian G, Roos GW, Havlik RJ, Markesbery W, et al. Midlife blood pressure and neuiritic plaques, neurofibrilary tangles and brain weight at death: the HAAS. Neurobiol Aging. 2000; 21:57-62.
43. Den Heijer T, Skoog I, Oudkerk M, DeLeeuw FE, De Groot JC, Hofman A, et al. Association between blood pressure levels over time and brain atrophy in the elderly. Neurobiol Aging. 2003;24:307-13.
44. Den Heijer T, Launer LJ, Prins ND, Van Dijk EJ, Vermeer S, Hofman A, et al. Association between blood pressure, white matter lesions and atrophy of the medial temporal lobe. Neurology. 2005;64:263-7.
45. Goldstein IB, Bartzokis G, Guthrie D, Shapiro D. Ambulatory blood pressure and the brain. A 5-year follow-up study. Neurology. 2005;64: 1846-52.
46. Hankey GJ. Potential new risk factors for ischemic stroke. What is their potential? Stroke. 2006;37:2181-8.
47. Qiu C, Winblad B, Fratiglione L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. Lancet Neurol. 2005; 4:487-99.
48. Papademetriou V. Hypertension and cognitive function. Blood pressure regulation and cognitive function: a review of the literature. Geriatrics. 2005;60:20-4.
49. Birns J, Markus H, Kalra L. Blood pressure reduction for vascular risk. Is there a price to be paid? Stroke. 2005;36:1308-13.
50. Staessen JA, Richart T, Birkenhäger W. Less atherosclerosis and lower blood pressure for a meaningful life perspective with more brain. Hypertension. 2007;49:389-400.
51. 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.
52. Launer LJ, Masaki K, Petrovich H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure and late-life cognitive function: the Honolulu-Asia Aging Study. JAMA. 1995;274:1846-51.
53. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithel H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow up of 999 men. Hypertension. 1998;31:780-6.
54. Swan GE, De Carli, Miller BL, Reed T, Wolf PA, Jack LM, et al. Association of midlife blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology. Neurology. 1998;51:986-93.
55. Swan GE, Carmelli D, Laure A. Systolic blood pressure tracking over 25 to 30 years and cognitive performance in older adults. Stroke. 1998;29:2334-40.
56. Tzourio C, Dufoil C, Ducimetiére P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. Neurology. 1999;53:1948-52.
57. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Lithel H. The association between low diastolic blood pressure in middle age and cognitive function in old age: a population-based study. Age Ageing. 2000;29:243-8.
58. Kivipelto M, Helkala EL, Hänninen T, Laakso MP, Hallikainen K, Alhainen HS, et al. Midlife vascular risk factor and late life cognitive impairment: a population-based study. Neurology. 2001;56:1683-9.
59. Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. Neurology. 2001;56:42-8.
60. Elias PK, Elias MF, Robbins MA, Budge MM. Blood pressure-related cognitive decline: does age make a difference. Hypertension. 2004;44: 631-6.
61. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol. 1999;56:303-8.
62. Haan MN, Shemanski L, Jagust WJ, Manolio TA, Kuller L. The role of APO e4 in modulating effects of others risk factors for cognitive decline in elderly persons. JAMA. 1999;282:40-6.
63. Reinprecht F, Elmstahl S, Janzon L, André-Peterson L. Hypertension and changes of cognitive function in 81-year-old men: a 13 year follow-up of the population study «men born in 1914», Sweden. J Hypertens. 2003;21:57-66.
64. Piguet O, Grayson DA, Creasey H, Bennet HP, Brooks WS, Waite LM, et al. Vascular risk factors, cognition and dementia incidence over 6 years in the Sydney Older Persons Study. Neuroepidemiology. 2003; 22:165-71.
65. Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA, D'Agostino RB. Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham Heart Study. Int J Obes. 2003;27:260-8.
66. Waldstein SR, Giggey PP, Thayer JF, Zonderman AB. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function. The Baltimore Longitudinal Study of Aging. Hypertension. 2005;45:374-9.
67. Hebert LE, Scherr PA, Bennet DA, Bienias JL, Wilson RS, Morris MC, et al. Blood pressure and late-life cognitive function change. A biracial longitudinal population study. Neurology. 2004;62:2021-4.
68. Tervo S, Kivipelto M, Hännimen T, Vanhanen M, Hallikainen M, Mannermaa A, et al. Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. Dement Geriatr Cogn Disord. 2004;17:196-203.
69. Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F, et al, for the Italian Longitudinal Study of Aging Working Group. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. Neurology. 2004;63:1882-91.
70. Guo Z, Fratiglione L, Winblad B, Viitanen M. Blood pressure and performance of 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.
71. Glyn RJ, Beckett LA, Hebert LE, Morris MC, Scherr PA, Evans DA. Current and remote blood pressure and cognitive decline. JAMA. 1999;281:438-45.
72. Bohannon AD, Fillenbaum GG, Pieper CF, Hanlon JT, Blazer DG. Relationship of race/ethnicity and blood pressure to change in cognitive function. J Am Geriat Soc. 2002;50:424-9.
73. Hajjar I, Keown M, Frost B. Antihypertensive agents for aging patients who are at risk of cognitive dysfunction. Curr Hypertens Rep. 2005;7: 466-73.
74. Murray MD, Lane KA, Gao S, Evans RM, Unverzagt FW, Hall KS, et al. Preservation of cognitive function with anyihypertensive medications. A longitudinal analysis of a community-based of African Americans. Arch Inten Med. 2002;162:2090-6.
75. Hajjar I, Catoe H, Sixta S, Bolan R, Johnson D, Hirth V, et al. Cross-sectional and longitudinal association between antihypertensive medications and cognitive impairment in an elderly population. J Geront. 2005;60:67-73.
76. Guo Z, Fratiglione L, Zhu L, Fastbom J, Winblad B, Viitanen M. Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older. Arch Neurol. 1999;56:991-6.
77. In´t Veldt BA, Ruitenberg A, Hofman A, Stricker BHC, Breteler MMB. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. Neurobiol Aging. 2001;22:407-12.
78. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, Glyn RJ, Bennet DA, Evans DA. Association of incident Alzheimer disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study. Arch Neurol. 2001;58:1640-6.
79. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hebert R, Helliwell B, Hill GB, et al. Risk factors for Alzheimer disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. Am J Epidemiol. 2002;156: 445-53.
80. Yasar S, Corrada M, Brookmeyer R, Kawas C. Calcium channel blockers and risk of AD: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Neurobiol Aging. 2005;26:157-63.
81. Kachaturian AS, Zandi PP, Lyketos CG, Hayden KM, Skoog I, Norton MC, et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. Arch Neurol. 2006;63:686-92.
82. Peila R, White LR, Masaki K, Petrovich H, Launer LJ. Reducing the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypetension. Stroke. 2006;37:1165-70.
83. Birns J, Morris R, Donaldson N, Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. J Hypertens. 2006;24:1907-14.
84. Applegate MD, Pressel S, Wittes J, Luhr J, Shekelle RB, Camel GH, et al. Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. Results from the systolic hypertension in the elderly program. Arch Intern Med. 1994;154:2154-60.
85. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of Medical Research Council's trial of hypetension in older adults. BMJ. 1996;312:801-5.
86. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, et al, on behalf of the Syst-Eur Investigators. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Lancet. 1998;352:1347-51.
87. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babaneau S, et al, for the Syst-Eur Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europa (Syst-Eur) study. ACC Curr J Rev. 2003;12:32-3.
88. The PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. Arch Intern Med. 2003;163:1069-75.
89. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Loon E, Rangoonwala B, et al, for the HOPE Investigators. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. BMJ. 2002;324:699-702.
90. Lithell H, Hansso L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al, for the SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomised double-blind interventios trial. J Hypertens. 2003;21:875-86.
91. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Marasi G, Pasotti C, Poletti L, et al. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. Eur J Clin Pharmacol. 2004;59:863-9.

92. Wang JG, Staessen JA, Birkenhäger WH. Antihypertensive treatment and prevention of stroke and dementia. Semin Cerebrovasc Dis Stroke. 2003;3:155-60.
93. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. The effects of blood pressure lowering on development of cognitive imapirment and dementia in patient without apparent prior cerebrovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2):CD004034.
94. Ohrui T, Matsui Y, Yamaya M, Arai H, Ebihara S, Maruyama M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and incidence of Alzheimer disease in Japan. J Am Geriatr Soc. 2004;52:649-50.
95. Ohrui T, Tomita N, Sato-Nakagawa T, Matsui T, Maruyama M, Niwa K, et al. Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. Neurology. 2004;63:1324-5.
96. Savaskan E. The role of the brain renin-angiotensin system in neurodegenerative disorders. Current Alzheimer Research. 2005;2:29-35.
97. Kehoe PG, Wilcock GK. Is inhibition of the renin-angiotensin system a new treatment option for Alzheimer's disease. Lancet Neurol. 2007;6:373-8.
98. Dufoil C, Chalmers J, Coskun O, Besançon V, Bousser MG, Guillon P, et al, for the PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patient with stroke. The PROGRESS Magnetic Resonance Imaging Substudy. Circulation. 2005;112;1644-50.
99. Van Rijn MKE, Bos MJ, Isaacs A, Yazdanpanah M, Arias-Vásquez A, Stricker BH, et al. Polymorphism of the renin-angiotensin system associated with blood pressure, atherosclerosis and cerebral white matter pathology. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78:1083-7.
100. Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons aged 65 years and older. Ann Inten Med. 2006;144:73-81.