









# Hipertensión arterial y deterioro neurocognitivo: una relación bidireccional

Hypertension and neurocognitive impairment: A bidirectional relationship

 Génesis Sánchez Montero, MD<sup>1\*</sup>  Jean Carlos Gallo Valverde, MD<sup>1</sup> Md.  Paola Logroño Bautista, MD<sup>1</sup>  Cesar Quinteros Romero, MD<sup>1</sup>  María Vázquez Verdugo, MD<sup>1</sup>  Carlos Sinchi Chuqui, MD<sup>1</sup>  Pamela Cevallos Segovia, MD<sup>1</sup>  Karina Garzón Quezada, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Ecuador. Proyecto de investigación: "Epidemiología, control y prevención del síndrome metabólico en América Latina y el Caribe".

\*Autor de correspondencia: Génesis Sánchez Montero, MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Ecuador. Correo electrónico: [gene\\_sanchezm@hotmail.com](mailto:gene_sanchezm@hotmail.com)

Recibido: 06/10/2021

Aceptado: 09/15/2021

Publicado: 11/10/2021

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6436925>

## RESUMEN

Hoy en día se reconoce que existe una relación entre la hipertensión arterial (HTA) y el deterioro de la función cognitiva, especialmente cuando la HTA se presenta en la mediana edad seguida de hipotensión arterial en la edad tardía. Dicha relación ha sido atribuida a cambios estructurales y funcionales de la vasculatura cerebral, principalmente debido al estado proinflamatorio y estrés oxidativo característicos de la HTA, además de alteraciones de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y el flujo sanguíneo cerebral. Gracias a que la HTA es un factor de riesgo modificable, se ha planteado entonces la interrogante de si su tratamiento oportuno podría ser un potencial mecanismo para la prevención o retraso del desarrollo de los trastornos cognitivos relacionados a la edad y aunque actualmente existen estudios que respalden dicha teoría, han de ser necesarios un mayor número de estudios al respecto. Es por ello que el objetivo de la presente investigación es describir los mecanismos fisiopatológicos conocidos hasta el momento que relacionan la HTA con el deterioro de la función cognitiva, y resumir la evidencia actual sobre la efectividad de los agentes antihipertensivos para la prevención o el retraso del deterioro cognitivo.

Palabras clave: Hipertensión arterial, deterioro neurocognitivo, demencia, inflamación, vasculatura cerebral.

## ABSTRACT

Nowadays, a relationship between hypertension (HT) and impairments in cognitive function has been recognized, especially when the former presents in middle age followed by hypotension at an older age. This relationship has been attributed to structural and functional changes in the brain vasculature, chiefly due to a proinflammatory state and oxidative stress, which are typical of HT, along with alterations of the blood-brain barrier and brain blood flow. Because HT is a modifiable risk factor, it has been thought that its opportune treatment may be a potential target for the prevention or delay of the development of cognitive disorders related to age. Although there are currently some studies substantiating this theory, more research is necessary. Therefore, the objective of this article is to describe the known pathophysiological mechanisms linking HT to neurocognitive impairment, and to summarize current evidence on the effectiveness of antihypertensive agents for the prevention or delay of cognitive impairment.

Keywords: Hypertension, neurocognitive impairment, dementia, inflammation, brain vasculature.

## INTRODUCCIÓN

Conocida como la asesina silenciosa debido a su escasa sintomatología, a nivel

mundial la hipertensión arterial (HTA) es el principal factor de riesgo prevenible de enfermedad cardiovascular (ECV) y mortalidad por todas las causas. Se estima que su frecuencia ha aumentado en las últimas 3 décadas, reportándose para el año 2019 una prevalencia global de 18,6 millones de casos y 1,16 millones de muertes, y estableciéndose como uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial<sup>1</sup>. Esto se debe a que la exposición prolongada a niveles elevados de presión arterial (PA) altera el correcto funcionamiento de diversos órganos, entre ellos el cerebro<sup>2</sup>.

La degeneración del sistema nervioso central (SNC) se caracteriza por la pérdida crónica y progresiva de las estructuras y funciones neuronales, lo que resulta en deficiencias funcionales y el desarrollo de enfermedades como demencia vascular, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson<sup>3,4</sup>. Si bien los mecanismos no han sido bien dilucidados, estudios han relacionado la HTA, principalmente en la mediana edad seguida de hipotensión en la edad tardía, con el deterioro cognitivo y desarrollo de dichas entidades<sup>5</sup>. Esto ha sido atribuido a cambios estructurales y funcionales de la vasculatura cerebral, principalmente gracias al estado proinflamatorio y estrés oxidativo característicos de la HTA. Esto promueve el desarrollo de aterosclerosis y arterioesclerosis, provocando daño de la sustancia blanca, microinfartos y microhemorragias<sup>6,7</sup>. Estas alteraciones se acompañan de alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral y de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE)<sup>8,9</sup>.

A su vez, teniendo en cuenta la asociación entre la HTA y el deterioro neurocognitivo, y que la HTA representa un factor de riesgo modificable, se ha planteado como un potencial blanco para la prevención o retraso del desarrollo de los trastornos cognitivos relacionados a la edad<sup>10,11</sup>. Por esta razón, comprender el papel de la HTA, así como el de su tratamiento, en el desarrollo y la progresión del deterioro cognitivo ha sido una prioridad de investigación durante los últimos años. Es por ello que el objetivo de la presente investigación es describir los mecanismos fisiopatológicos conocidos hasta el momento que relacionan la HTA con el deterioro de la función cognitiva, y resumir la evidencia actual sobre la efectividad de los agentes antihipertensivos para la prevención o el retraso del deterioro cognitivo.

### Disrupción de la barrera hematoencefálica y neuroinflamación en la hipertensión arterial

En condiciones normales, la BHE mantiene una barrera física entre la circulación sistémica y el SNC, regulando su homeostasis y previniendo el paso de sustancias o agentes tóxicos. Dicha característica es dada por estructuras especializadas que mantienen unidas las células endoteliales y una amplia expresión de transportadores moleculares que regulan el intercambio de diferentes solutos. A su vez, su integridad está regulada por los pericitos, astrocitos, microglías, células endoteliales, macrófagos perivasculares, entre otros componentes de la unidad neurovascular<sup>12</sup>. Sin embargo, su integridad se ve afectada en diferentes tras-

tornos neurológicos como la enfermedad de Alzheimer<sup>13</sup> y la enfermedad de Parkinson<sup>14</sup>, así como en enfermedades cardiovasculares como la HTA neurogénica<sup>9</sup>.

Asimismo, bien es sabido que dentro de la patogénesis de la HTA el sistema renina angiotensina aldosterona (RAS) juega un papel importante, en el cual la angiotensina (Ang) II es considerada el principal componente<sup>15</sup>. Este péptido ejerce sus efectos deletéreos al actuar sobre los receptores de AngII tipo 1 (AT1R) tanto a nivel periférico como central gracias a la disrupción de la BHE. Esto puede ocurrir como producto de una enfermedad neurológica subyacente o la acción directa de la Ang II<sup>9,16</sup> y moléculas proinflamatorias en el endotelio de la BHE<sup>17,18</sup>.

Estudios preclínicos han demostrado que la disrupción de la BHE permite el acceso de la AngII a los núcleos cardiorreguladores, como el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN) y el núcleo del tracto solitario (NTS), donde bajo condiciones normales no accedería<sup>9</sup>. La acción de la AngII en los órganos circoventriculares (CVO) y en los núcleos cardiorreguladores aumenta el flujo de salida del sistema nervioso simpático (SNS), amortigua la sensibilidad barorrepleja y estimula la secreción de vasopresina<sup>19,9</sup>. Aunado a esto, en un estudio en ratas Dahl sensibles a sal (DSS) hipertensas, la activación del RAS resultó en la disrupción de la BHE y deterioro cognitivo. Estos fueron asociados con los niveles de Ang II y niveles disminuidos de ARNm de uniones estrechas y colágeno IV a nivel del hipocampo<sup>16</sup>.

Otro elemento clave en la fisiopatología de la HTA es la inflamación. En este sentido, estudios en animales han demostrado que la acumulación de macrófagos y células T en riñones y la vasculatura, contribuyen de forma importante el daño orgánico asociado a la HTA<sup>20</sup>. Por otro lado, se ha observado que modelos de ratones que carecen de linfocitos (Rag1-/-) parecen estar protegidos de la disfunción vascular y estrés oxidativo inducido por la AngII, pero no tras la transferencia de células T<sup>21</sup>.

Sin embargo, el SNS actúa también como una interfaz integradora entre el cerebro y el sistema inmune<sup>22</sup>. Esto se debe a que los órganos linfoides primarios (medula ósea y timo) y secundarios (ganglios linfáticos y bazo), así como el tejido adiposo, están inervados por fibras simpáticas, siendo capaz entonces el SNS de modular la función de las células inmunes y mediadores inflamatorios<sup>23-25</sup>. Curiosamente, la acción del SNS en los órganos periféricos está regulada por los CVO y los núcleos PVN y NTS. Todas estas estructuras presentan receptores AT1R y, como se mencionó anteriormente, durante la disrupción de la BHE la AngII es capaz de actuar en ellos contribuyendo directamente al estado proinflamatorio<sup>9,19</sup>.

A su vez, las células y citocinas proinflamatorias provenientes de la periferia son capaces de acceder al cerebro debido a la disrupción de la BHE generando un feedback positivo. De esta forma, la estimulación del núcleo PVN por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ) produce un aumento de la liberación de hormona adrenocorticotrópica, aumento del flujo de salida simpático y aumento del reflejo aferente simpático cardíaco con la subsiguiente

elevación de la PA<sup>26</sup>. Además, la AngII puede favorecer la activación de las microglías que, a través de la liberación de citocinas proinflamatorias, puede contribuir aún más a la disrupción de la BHE e HTA<sup>9,19</sup>.

Cabe destacar que, a pesar de que la inflamación asociada a las patologías neurodegenerativas no suele ser el factor iniciador de la enfermedad, la evidencia actual sugiere que la neuroinflamación, producto de la persistencia de estímulos inflamatorios o la falla en los mecanismos de resolución inflamatoria, desempeña un papel importante en la disfunción neuronal y su muerte<sup>27</sup>. En este sentido, la inflamación sistémica y local del SNC puede resultar en cambios microvasculares que conllevan a un estado de hipoperfusión crónica, con la subsiguiente muerte de oligodendrocitos y degradación consecutiva de las fibras mielinizadas, que incrementan aún más la inflamación de bajo grado y el riesgo de accidente cerebrovascular<sup>28</sup>.

De igual forma, durante la HTA para preservar aporte sanguíneo continuo y proteger la microcirculación de los órganos del estrés pulsátil asociado a la HTA, se producen cambios estructurales en la pared de los vasos sanguíneos en forma de remodelación hipertrófica de la túnica media y las células del músculo liso vascular. Este aumento de tamaño reduce el diámetro de la luz, lo que aumenta la resistencia vascular y el endurecimiento de la pared del vaso, que en última instancia favorece el deterioro cognitivo a nivel del SNC<sup>29,7</sup>.

Otro factor de riesgo importante para la degeneración del tejido del SNC, propiciado por la HTA y el estado proinflamatorio, es la aterosclerosis. Esta entidad es caracterizada por inflamación persistente producto de la infiltración de monocitos, colesterol y otras sustancias de la pared vascular de las grandes arterias cerebrales que puede conllevar a accidentes cerebrovasculares y deterioro cognitivo<sup>6</sup>.

Por último, debido a que el cerebro requiere altos niveles de perfusión continua durante la sístole y la diástole, los aumentos de la resistencia vascular dejan las arteriolas cerebrales vulnerables a la hipoperfusión cuando se reduce la PA sistémica. Esto se debe a que después de la exposición prologada a la HTA, se produce un cambio en la capacidad autorreguladora de los vasos cerebrales, producto de los cambios en las células del músculo liso vascular y endotelial que disminuyen la reactividad cerebrovascular, por lo que se requiere una PA sistémica más elevada para mantener el mismo nivel de perfusión cerebral<sup>30,31</sup>. Estos cambios podrían explicar por qué los individuos con HTA crónica en la mediana edad y baja PA en la vejez muestran reducciones significativas en el volumen cerebral y mayor prevalencia de déficit cognitivo. La oligohemia crónica resultante puede a su vez provocar disfunción endotelial, acidosis, estrés oxidativo, alteraciones en las demandas metabólicas y regulación en baja de la síntesis de proteínas implicadas en la plasticidad neuronal<sup>32</sup>.

## Uso de antihipertensivos para la prevención o tratamiento del deterioro cognitivo

Los mecanismos subyacentes entre la HTA y la función cognitiva han sido objeto de estudio en las últimas décadas gracias a la aparente asociación entre ambas entidades, con la finalidad de establecer nuevas estrategias que permitan prevenir, tratar o retrasar el deterioro cognitivo y reducir así el riesgo de desarrollar demencia y otras enfermedades neurodegenerativas relacionadas a la edad.

En relación a lo planteado, en el grupo de estudio de la epidemiología de envejecimiento vascular (EVA) se reportó una asociación entre la presencia de HTA y el deterioro cognitivo en un periodo de tan solo 4 años, siendo el riesgo mayor en el grupo de individuos sin tratamiento antihipertensivo<sup>33</sup>. Asimismo, un estudio en comunidades con riesgo de aterosclerosis reportó que los individuos con HTA y tratamiento antihipertensivo presentaron un menor deterioro cognitivo que aquellos individuos que no recibieron tratamiento en un periodo de 20 años<sup>34</sup>. Además, la duración del tratamiento parece ser importante en la reducción del riesgo, donde según los resultados del estudio HAAS el uso de fármacos antihipertensivos se asoció con una reducción del riesgo de demencia del 8% por año de uso para personas  $\leq 75$  años<sup>10</sup>. Resultados similares a los obtenidos en otro estudio donde la duración del tratamiento antihipertensivo también se asoció con un riesgo reducido de demencia y deterioro cognitivo<sup>11</sup>.

No obstante, la edad y las metas de PA son factores importantes a tener en cuenta en estos pacientes. De esta forma, un estudio en individuos mayores de 85 años reportó que la PA sistólica (PAS) más baja en los ancianos que tomaban antihipertensivos se asoció con una mayor mortalidad y una disminución más rápida de la función cognitiva<sup>35</sup>. Mientras que otro estudio que contó con la participación de individuos mayores a 80 años reportó una disminución en los resultados del mini-examen del estado mental (MMSE, por sus siglas en inglés), así como un incremento en las hiperintensidades de la sustancia blanca (WMH, por sus siglas en inglés) y disminución de la relación WMH/volumen intracraneal total (VIT) en pacientes con PAS entre 140 y 160 mmHg que en aquellos con PAS más baja a 140mmHg o más altas a 160mmHg. Además, observaron que una reducción dirigida de la PAS de 15 a 35 mmHg en estos pacientes fue más beneficiosa para el análisis cognitivo que los pacientes con tratamiento que alcanzaron menos de 15 mmHg o más de 35 mmHg. Se concluyó entonces que, en los pacientes hipertensos de edad avanzada, puede ser beneficioso reducir la PAS para mejorar o retrasar la progresión del deterioro cognitivo<sup>36</sup>.

## CONCLUSIONES

Hoy en día se reconoce que existe una relación entre el diagnóstico de HTA y el deterioro de la función cognitiva, especialmente cuando la HTA se presenta en la mediana edad seguida de hipotensión arterial en la edad tardía. Dicha relación ha sido atribuida a cambios estructurales y funcionales de la vasculatura cerebral, principalmente debido al estado proinflamatorio y estrés oxidativo característicos de la HTA, además de alteraciones de la permeabilidad de la BHE y el flujo sanguíneo cerebral. Gracias a que la HTA es un factor de riesgo modificable, se ha planteado entonces la interrogante de si su tratamiento oportuno podría ser un potencial mecanismo para la prevención o retraso del desarrollo de los trastornos cognitivos relacionados a la edad; y aunque actualmente existen estudios que respalden dicha teoría, han de ser necesarios un mayor número de estudios al respecto.

## REFERENCIAS

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*. diciembre de 2020;76(25):2982-3021.
2. Maillard P, Seshadri S, Beiser A, Himali JJ, Au R, Fletcher E, et al. Effects of systolic blood pressure on white-matter integrity in young adults in the Framingham Heart Study: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology*. diciembre de 2012;11(12):1039-47.
3. Przedborski S, Vila M, Jackson-Lewis V. Series Introduction: Neurodegeneration: What is it and where are we? *J Clin Invest*. 1 de enero de 2003;111(1):3-10.
4. Campbell IL, Krucker T, Steffensen S, Akwa Y, Powell HC, Lane T, et al. Structural and functional neuropathology in transgenic mice with CNS expression of IFN- $\gamma$ . *Brain Research*. julio de 1999;835(1):46-61.
5. Muller M, Sigurdsson S, Kjartansson O, Aspelund T, Lopez OL, Jonsson PV, et al. Joint effect of mid- and late-life blood pressure on the brain: The AGES-Reykjavik Study. *Neurology*. 17 de junio de 2014;82(24):2187-95.
6. Holmstedt CA, Turan TN, Chimowitz MI. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *The Lancet Neurology*. noviembre de 2013;12(11):1106-14.
7. Heagerty AM, Aalkjaer C, Bund SJ, Korsgaard N, Mulvany MJ. Small artery structure in hypertension. Dual processes of remodeling and growth. *Hypertension*. abril de 1993;21(4):391-7.
8. Fleegal-DeMotta MA, Doghu S, Banks WA. Angiotensin II modulates BBB permeability via activation of the AT(1) receptor in brain endothelial cells. *J Cereb Blood Flow Metab*. marzo de 2009;29(3):640-7.
9. Biancardi VC, Son SJ, Ahmadi S, Filosa JA, Stern JE. Circulating Angiotensin II Gains Access to the Hypothalamus and Brain Stem During Hypertension via Breakdown of the Blood-Brain Barrier. *Hypertension*. marzo de 2014;63(3):572-9.
10. Haag MDM, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB, Stricker BHC. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: A prospective cohort study. *Neurology*. 19 de mayo de 2009;72(20):1727-34.
11. Peila R, White LR, Masaki K, Petrovitch H, Launer LJ. Reducing the Risk of Dementia: Efficacy of Long-Term Treatment of Hypertension. *Stroke*. mayo de 2006;37(5):1165-70.
12. Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiological Reviews*. 1 de enero de 2019;99(1):21-78.
13. Kook S-Y, Seok Hong H, Moon M, Mook-Jung I. Disruption of blood-brain barrier in Alzheimer disease pathogenesis. *Tissue Barriers*. abril de 2013;1(2):e23993.
14. Chung YC, Kim Y-S, Bok E, Yune TY, Maeng S, Jin BK. MMP-3 Contributes to Nigrostriatal Dopaminergic Neuronal Loss, BBB Damage, and Neuroinflammation in an MPTP Mouse Model of Parkinson's Disease. *Mediators of Inflammation*. 2013;2013:1-11.
15. Skeggs LT, Dorer FE, Kahn JR, Lentz KE, Levine M. The biochemistry of the renin-angiotensin system and its role in hypertension. *The American Journal of Medicine*. mayo de 1976;60(6):737-48.
16. Pelisch N, Hosomi N, Ueno M, Nakano D, Hitomi H, Mogi M, et al. Blockade of AT1 Receptors Protects the Blood-Brain Barrier and Improves Cognition in Dahl Salt-Sensitive Hypertensive Rats. *American Journal of Hypertension*. 1 de marzo de 2011;24(3):362-8.
17. Stamatovic SM, Shaku P, Keep RF, Moore BB, Kunkel SL, Van Rooijen N, et al. Monocyte Chemoattractant Protein-1 Regulation of Blood-Brain Barrier Permeability. *J Cereb Blood Flow Metab*. mayo de 2005;25(5):593-606.
18. Rochford KD, Collins LE, Murphy RP, Cummins PM. Downregulation of Blood-Brain Barrier Phenotype by Proinflammatory Cytokines Involves NADPH Oxidase-Dependent ROS Generation: Consequences for Interendothelial Adherens and Tight Junctions. Koval M, editor. *PLoS ONE*. 3 de julio de 2014;9(7):e101815.
19. de Moraes SDB, Shanks J, Zucker IH. Integrative Physiological Aspects of Brain RAS in Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. febrero de 2018;20(2):10.
20. Muller DN, Mervaaala EMA, Schmidt F, Park J-K, Dechend R, Gensersch E, et al. Effect of Bosentan on NF- $\kappa$ B, Inflammation, and Tissue Factor in Angiotensin II-Induced End-Organ Damage. *Hypertension*. agosto de 2000;36(2):282-90.
21. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A, Dikalov S, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Journal of Experimental Medicine*. 1 de octubre de 2007;204(10):2449-60.
22. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The Sympathetic Nerve—An Integrative Interface between Two Supersystems: The Brain and the Immune System. *Pharmacological Reviews*. 2000;52(4):595-638.
23. Nance DM, Sanders VM. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987–2007). *Brain, Behavior, and Immunity*. agosto de 2007;21(6):736-45.
24. Bellinger DL, Millar BA, Perez S, Carter J, Wood C, ThyagaRajan S, et al. Sympathetic modulation of immunity: Relevance to disease. *Cellular Immunology*. 2008;252(1-2):27-56.
25. Fliers E, Kreier F, Voshol PJ, Havekes LM, Sauerwein HP, Kalsbeek A, et al. White Adipose Tissue: Getting Nervous. *Journal of Neuroendocrinology*. 21 de octubre de 2003;15(11):1005-10.
26. Shi Z, Gan X-B, Fan Z-D, Zhang F, Zhou Y-B, Gao X-Y, et al. Inflammatory cytokines in paraventricular nucleus modulate sym-



- thetic activity and cardiac sympathetic afferent reflex in rats. *Acta Physiologica*. octubre de 2011;203(2):289-97.
27. Chen W-W, Zhang X, Huang W-J. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (Review). *Molecular Medicine Reports*. abril de 2016;13(4):3391-6.
  28. Shimizu M, Ishikawa J, Yano Y, Hoshida S, Shimada K, Kario K. The relationship between the morning blood pressure surge and low-grade inflammation on silent cerebral infarct and clinical stroke events. *Atherosclerosis*. noviembre de 2011;219(1):316-21.
  29. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, Bettoni G, Muiesan ML, Muiesan P, et al. Vascular Hypertrophy and Remodeling in Secondary Hypertension. *Hypertension*. noviembre de 1996;28(5):785-90.
  30. Pires PW, Jackson WF, Dorrance AM. Regulation of myogenic tone and structure of parenchymal arterioles by hypertension and the mineralocorticoid receptor. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1 de julio de 2015;309(1):H127-36.
  31. Wang T, Li Y, Guo X, Huang D, Ma L, Wang DJJ, et al. Reduced perfusion in normal-appearing white matter in mild to moderate hypertension as revealed by 3D pseudocontinuous arterial spin labeling. *J Magn Reson Imaging*. marzo de 2016;43(3):635-43.
  32. Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. *Curr Hypertens Rep*. marzo de 2017;19(3):24.
  33. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetière P, Alpérovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology*. 10 de diciembre de 1999;53(9):1948-52.
  34. Gottesman RF, Schneider ALC, Albert M, Alonso A, Bandeen-Roche K, Coker L, et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol*. octubre de 2014;71(10):1218-27.
  35. Streit S, Poortvliet RKE, Gusssekloo J. Lower blood pressure during antihypertensive treatment is associated with higher all-cause mortality and accelerated cognitive decline in the oldest-old. Data from the Leiden 85-plus Study. *Age Ageing*. 1 de julio de 2018;47(4):545-50.
  36. Peng J, Lu F, Wang Z, Zhong M, Sun L, Hu N, et al. Excessive lowering of blood pressure is not beneficial for progression of brain white matter hyperintensive and cognitive impairment in elderly hypertensive patients: 4-year follow-up study. *J Am Med Dir Assoc*. diciembre de 2014;15(12):904-10.



[www.revhipertension.com](http://www.revhipertension.com)  
[www.revdiabetes.com](http://www.revdiabetes.com)  
[www.revsindrome.com](http://www.revsindrome.com)  
[www.revistaavft.com](http://www.revistaavft.com)

#### Indices y Bases de Datos:

AVFT está incluida en las bases de datos de publicaciones científicas en salud:

**OPEN JOURNAL SYSTEMS**

**REDALYC** (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

**SCOPUS** de Excerpta Medica

**GOOGLE SCHOLAR**

**Scielo**

**BIREME** (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)

**LATINDEX** (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

**Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias** (Universidad Nacional Autónoma de México)

**LIVECS** (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)

**LILACS** (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

**PERIÓDICA** (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)

**REVENCYT** (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

**SABER - UCV**

**EBSCO Publishing**

**PROQUEST**