

Relación entre prehipertensión arterial y trastornos neurocognitivos

Ivanna Carolina Golfetto Miskiewicz, Haylen José Marín Gómez, Sady Benzaquen **

Resumen

Objetivos: Determinar el desempeño de normotensos y pacientes prehipertensos en estudios neurocognitivos. **Método:** Se seleccionaron pacientes con monitoreo ambulatorio de presión arterial de los Servicios de Medicina Interna y Cardiología del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” entre julio 2016 y julio 2017. Se clasificaron, de acuerdo al JNC 7, en normotensos y prehipertensos (29 normotensos (26.1%) y 29 prehipertensos (64.4%)). Se les realizaron pruebas neurocognitivas (atención, funciones ejecutivas, memoria), para determinar el desempeño cognitivo. **Resultados:** Los pacientes con prehipertensión tuvieron peor ejecución en la mayoría de las pruebas, siendo la alteración más destacada, la función ejecutiva: clases funcionales ($p < 0,001$) errores totales ($p < 0,005$); así como, en pruebas de atención en las cuales todas las modalidades estuvieron comprometidas: atención espacial ($p < 0,01$), dígito símbolo ($p < 0,018$), ejecución continua: ($p < 0,05$). También se demostró que a mayor edad mayor compromiso neurocognitivo, y que el estado nutricional parece influir en el desempeño de las funciones ejecutivas siendo el grupo de los obesos el de peor actuación ($p < 0,04$). **Discusión:** La función frontal fue la singularidad más alterada en los prehipertensos por su labilidad y propensión a apoptosis (filogenéticamente más nueva), motivado por hipoperfusión

sostenida. Igualmente, la obesidad promueve citoquinas proinflamatorias, ausencia o disminución del receptor de la leptina, presencia de oxisteroles, y acúmulo de beta amiloide. **Conclusión:** los pacientes prehipertensos presentan alteraciones neurocognitivas, surgiendo la interrogante sobre si se deben replantear nuevas metas para el tratamiento de la tensión arterial e inicio precoz en estados preclínicos.

Palabras clave: Prehipertensión arterial; trastornos neurocognitivos.

Prehypertension and Neurocognitive Disorders

Ivanna Carolina Golfetto Miskiewicz, Haylen José Marín Gómez, Sady Benzaquen.

Abstract

Objectives: To ascertain the neurocognitive performance in prehypertensive vs normotensive patients. **Method:** ambulatory blood pressure monitoring in patients attending the Internal Medicine and Cardiology consultations of the Military Hospital “Dr. Carlos Arvelo”, Caracas, Venezuela between July 2016-2017. They were classified according to the JNC 7 in normotensive and prehypertensive. Neurocognitive studies were performed (attention, memory, and executive function). **Results:** prehypertensive patients had the worst executive response in most tests; the most altered functional classes ($p < 0,001$), total errors ($p < 0,005$); likewise, all attention tests were compromised: spatial attention ($p < 0,01$), digit symbol ($p < 0,018$) and continuous execution ($p < 0,05$). We also found that in older age, cognitive function declines and the nutritional state, specially obesity, deteriorates executive function per-

* Servicio de Medicina Interna. Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, Caracas, Venezuela.

** Galardonado con el Premio Henrique Benaim Pinto al mejor Trabajo presentado en las Jornadas de Egresandos de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Noviembre de 2017.

RELACIÓN ENTRE PREHIPERTENSIÓN ARTERIAL Y TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS

formance ($p < 0.04$). **Discussion:** executive function corresponds to correct frontal lobe execution, nevertheless it was the most altered singularity in prehypertensive patients, probably due to its liability and propensity to apoptosis (phylogenetically more recent), and because of sustained hypoperfusion in frontal regions. Likewise, obesity promotes proinflammatory cytokines, absence or down regulation of leptin receptors, presence of oxosteroids and betaamilode cumulus. **Conclusion:** prehypertensive patients had altered neurocognitive tests, thus arising the question if new guidelines for treatment and optimal management of hypertension should be raised in preclinical conditions.

Key words: prehypertension, neurocognitive disorders.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA), siendo un factor de riesgo modificable, siempre ha sido objeto de constante estudio por su amplia diversidad de complicaciones sistémicas: infarto, muerte súbita, nefropatías, retinopatías y lesión cerebral como enfermedad cerebro-vascular⁽¹⁾. La HTA al igual que otros factores de riesgo (obesidad, tabaquismo y dislipidemia) condiciona trastornos neurocognitivos precoces que evolucionan a demencia, tipo Alzheimer o demencia vascular, produciendo impacto negativo en el entorno social del individuo y su desenvolvimiento cotidiano. Se han establecido múltiples mecanismos fisiopatológicos que relacionan a la hipertensión arterial con la disfunción cognitiva, planteándose alteraciones del flujo vascular, disfunción de la barrera hematoencefálica, alteraciones de la hialinización del endotelio y actualmente, alteraciones en los complejos de las enzimas convertidora de angiotensina (fracción A 1-7), que al generar daño vascular sostenido promueve el remodelado vascular, depósito de lípidos en las arteriolas y conduce a deterioro continuo de la materia blanca cerebral por alteración del flujo sanguíneo cerebral (FSC) hacia los territorios de irrigación más distales provocando reducción en la capacidad de ejecución de destrezas, especialmente por disfunción del lóbulo frontal⁽²⁾. A pesar de que 21-52%⁽³⁾ de la población presenta prehiperten-

sión arterial, la mayoría de los estudios de investigación poco toman en cuenta, la repercusión de esta etapa preclínica de la enfermedad y su relación con la función cognitiva. Por lo cual es importante considerar si variaciones pequeñas en la presión arterial pudieran generar cambios en el FSC y condicionar variaciones sutiles en el desempeño ejecutivo, empleando para ello, la gamma de pruebas neurofisiológicas disponibles en la actualidad.

Metodología

El diseño de la investigación fue descriptivo, comparativo, de corte transversal mediante muestreo no probabilístico de selección intencional. La población correspondió al total de pacientes que se realizaron Monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) en los Servicios de Medicina Interna y Cardiología del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” entre Julio 2016- Julio 2017 y la muestra fue conformada por pacientes prehipertensos que cumplieron con los criterios de la investigación y adultos sanos. Se evaluó la diferencia en ejecución de pruebas neurocognitivas mediante prueba de hipótesis para diferencia de medias (t Student) y se cotejó edad, datos antropométricos, variaciones de carga, patrones de descenso de MAPA mediante análisis de varianza(ANOVA) de 2 o más factores. Mediante el programa SPSS 22 considerando significancia estadística, una $p < 0,05$.

Previo consentimiento informado, mediante un instrumento de registro de datos se interrogó antecedentes personales (tabaquismo, OH, ilícitos, edad, sexo, nivel educativo (años de estudio), ocupación, para luego medir datos antropométricos: peso, talla e IMC. Posteriormente se realizó un registro completo de datos de los MAPA, clasificando los pacientes según JNC7 en prehipertensos y normotensos y se establecieron los parámetros dados por la Norma Venezolana de hipertensión arterial⁽⁴⁾.

Criterios de inclusión: Edad entre 18 y 60 años, Prehipertensos por cifra global de MAPA según Norma Venezolana, y corroborado con toma de consultorio definidos por Séptimo Comité de Hipertensión Arterial (121- 139 / 81 -89 mmHg), Escolaridad Mínima 6to grado, MMES Normal.

Criterios de exclusión: Tener elementos clínicos sugestivos de una encefalopatía, antecedentes de evaluación por servicio de Neurología y/o Psiquiatría, tomar medicamentos para enfermedades crónicas, tener enfermedad sistémica diferente a hipertensión arterial, antecedentes de fracturas de cráneo, contusión cerebral, ser drogadicto o alcohólico, embarazada o lactando.

Pruebas neurocognitivas: mediante el uso del equipo computarizado, estandarizado de Medicid, a través del software Neuronic se estudiaron 3 parámetros: atención (espacial, dividida o dígito símbolo y ejecución continua), memoria (test de memoria de Sternberg y memoria espacial) y funciones ejecutivas (prueba de sorteo de cartas de Wisconsin).

En la prueba de atención espacial (sensibilidad 87%-especificidad 89%)⁽⁵⁻⁸⁾ el objetivo es medir la relación con el entorno y la orientación mediante la presentación de un objeto en el centro de la pantalla el cual se encuentra rodeado de otros ítems entre ellos un objeto igual al del centro, el cual debe ser seleccionado. Se evaluaron los errores y el tiempo de respuesta. En prueba dígito símbolo (sensibilidad 68%-especificidad 94%)⁽⁵⁻⁹⁾ para atención dividida, al paciente se le presentan una serie de símbolos a los cuales se les ha asignado un número. En el rectángulo inferior, se presentan los símbolos sin orden específico y el paciente debe cotejar cada símbolo con su número respectivo. Esta prueba mide sobre todo el tiempo de respuesta, en vista que después de cada número determinado de segundos se presenta un nuevo rectángulo con otro orden aleatorio de símbolos y números para cotejar. En prueba de ejecución continua (sensibilidad 86%- especificidad 94%)⁽⁵⁻⁸⁾ se presentan letras aisladas en la pantalla del monitor y el paciente debe presionar la tecla espaciadora cada vez que aparezca una letra determinada (ej. la letra L). Se mide el número de respuestas correctas/ incorrectas/ ausencia de respuestas y tiempo de reacción. En un segundo tiempo se pidió al paciente que realice lo mismo solo que presionara la tecla si la L se encontraba precedida de una K. Se aplicaron 50 estímulos.

Para el Test de memoria de Sternberg (sensibilidad 86%- especificidad 94%)⁽⁵⁻⁹⁾ se presentó en el centro de la pantalla un grupo de letras en color blanco una a una (2-6 letras), posteriormente se presentó una letra en un color distinto y el sujeto mediante el uso del teclado debía indicar si esta se encontraba o no en el conjunto anterior, cada letra se mantenía en pantalla un segundo. Se evaluaron respuestas correctas, incorrectas, ausentes, tiempo de reacción. Con respecto a la memoria espacial (sensibilidad 74%- especificidad 88%)⁽⁵⁻⁹⁾ se presentó una sucesión de cuadros en una secuencia específica, en la cual el sujeto debía emular dicha secuencia en dicho orden. Por cada error se determina el nivel de memoria (máx. 10 niveles).

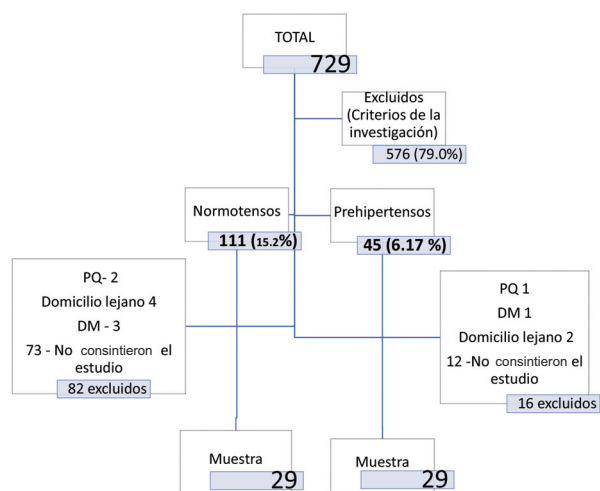
Por último, la prueba por excelencia de evaluación de función frontal, la prueba de sorteo de cartas de Wisconsin, (sensibilidad 75%- especificidad 86%)⁽⁵⁻¹⁰⁾ se presentaron un grupo de cartas que debían ser clasificadas en 4 categorías según sus atributos: color, forma, número de figuras. El paciente debía asignar la carta correspondiente que se presentaba en la parte inferior de la pantalla a una de las 4 cartas en la parte superior según alguno de los criterios clasificatorios. Se informaba si era correcta o incorrecta. La máquina cambiaba el criterio clasificatorio aproximadamente cada 10 cartas para un total de 128 cartas presentadas. Tomo en consideración las categorías alcanzadas, tiempo de reacción, errores totales, perseverativos, y para mantener un criterio.

Resultados

Se recolectó (ver flujograma 1) un total de 729 MAPAs de pacientes que se realizaron el estudio en la Unidad Cardiometabólica del Servicio de Medicina Interna y Servicio de Cardiología entre los meses de julio 2016 a julio 2017. De esta población mediante la aplicación de criterios de exclusión se sustrajeron 576 (79%) pacientes, obteniéndose 153 pacientes: 111 (15.2%) normotensos y 45 (6.17%) prehipertensos. Nuevamente posterior a interrogatorio mediante criterios de exclusión, se sustrajeron 82 pacientes del grupo normotenso y 16 de los prehipertensos, quedando una muestra de 29 pacientes normotensos (26.1%) y 29 pacientes prehipertensos (64.4%).

RELACIÓN ENTRE PREHIPERTENSIÓN ARTERIAL Y TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS

Flujograma 1. Selección de la población estudiada.



No hubo diferencia significativa entre la población (tomada para el estudio) y la muestra, sugiriendo que fue una muestra representativa, al mantener cifras tensionales, parámetros del MAPA, y antropométricos, muy similares comparado con su grupo respectivo. Con respecto a la comparación entre muestra de prehipertensos vs normotensos, la diferencia estadísticamente significativa radicó en las cifras tensionales sistólica, diastólica, presión arterial media, carga sistólica y diastólica ($p < 0,05$). En el resto de los parámetros

estudiados: índice de masa corporal, edad, escolaridad, hábitos tabáquicos, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos, por tanto, se consideraron muestras homogéneas.

Hubo un discreto predominio del sexo femenino (51.72%) frente al masculino (48.27%). La edad se distribuyó en 4 grupos etarios comprendidos entre 18-60 años. La mayor proporción 17 (26.31%) entre los 51-60 años, con 65,51% de los pacientes pre hipertensos mayores de 40 años.

Con respecto al estado nutricional, en ambos grupos destacó alto porcentaje de sobrepeso (48.27%) y 15.51%. de los pacientes en rango de obesidad (Tabla 1).

Tanto los pacientes prehipertensos como los normotensos presentaron patrones tanto sistólicos como diastólicos a predominio dipper (Sistólico, 44.82%, diastólico 36.20%) y non dipper (sistólico 36.20% Diastólico 34.48%), siendo similar a la población. Llama la atención que en lo relativo al descenso diastólico, se objetivizó un 25.86% de patrón overdipper, no así en el sistólico en la cual este se ubicó en el 6.86%. Los patrones raiser fueron escasos en ambos grupos.

Tabla 1. Caracterización de la población de estudio.

VARIABLE	POBLACIÓN		MUESTRA				
	PRE - HTA	CONTROL	PRE - HTA	NORMOTENSO	P (muestra)	P (PHTA)	P (control)
T. Arterial							
TAS (mmHg)	126,2386	108,8495	125,7448	108,3178	<0.001*	0.4	0.7
TAD (mmHg)	76,3886	64,6522	75,4482	64,375	<0.001*	0.7	0.8
PAM (mmHg)	93,0052	79,3846	92,2137	79,0226	<0.001*	0.5	0.6
EDAD (años)	45,4196	41,7517	43,0344	37,8214	0.08	0.7	0.1
PESO (kg)	76,4871	71,9085	76,1517	73,6428	0.5	0.3	0.3
TALLA (cm)	168,35	165,5142	167,7241	165,6785	0,4	0.2	0.4
IMC (kg/m-2)	26,9874	26,2488	27,07	26,8285961	0,8	0.3	0.1
DES SISTÓLICA	10,575	10,8812	10,6758	10,5857	0.9	0.8	0.8
DES DIASTÓLICA	12,3954	13,9485	12,7	15,1178	0.3	0.7	0.5
CARGA SISTÓLICA (%)	36,6477	9,3855	33,3862	7,3428	<0.001*	0.9	0.1
CARGA DIASTÓLICA (%)	38,2772	10,6018	36,6275	10,575	<0.001*	0.8	0.9
PP	48,875	47,6327	48,6	45,9321	0.2	0.6	0.7
FC (lpm)	76,7045	76,7297	77,9655	77,9285	0.9	0.3	0.9
Escolaridad (años)			168.636	15,5357	0.5	-	
Tabaquismo (IPA)			10,633	7,0116	0.4	-	

Por último, la carga si fue discrepante entre los grupos de estudio, con mayor porcentaje en los pre hipertensos a predominio de carga moderada y alta (Sistólico: Moderada 22.41%, Alta 13.79%; diastólico: moderada y alta 20.68%) frente a los pacientes normotensos (Sistólico: Moderada 3.44%, Diastólica: 5.17%) con carga alta ausente (Tabla 2).

Análisis pruebas atención

Prueba atención espacial

Hubo diferencia estadísticamente significativa en el promedio de tiempos de reacción, presentando el grupo de prehipertensos el doble (8015,01mseg) de prolongación del tiempo de respuesta en comparación con el grupo control (4108,36 mseg) (p< 0,01). Se observó los tiempos de reacción más prolongados en los cuadrantes superior (SI) (p<0,007) e inferior izquierdo (II)

Tabla 2. Categorización de los pacientes pre hipertensos y normotensos, según edad, sexo y parámetros del MAPA.

Sexo	Femenino		Masculino		Total	
Variable	Prehipertensos		Normotensos		Total	
Edad (años)	f	%	f	%	f	%
18 – 30	6	10.34	10	17.24	16	27.58
31 - 40	4	6.86	6	10.34	10	17.24
41 – 50	9	15.51	6	10.34	15	25.86
51 – 60	10	17.24	7	12.09	17	26.31
Estado nutricional	f	%	f	%	f	%
Normal	7	12.09	14	24.14	21	36.20
Sobrepeso	18	31.03	10	17.24	28	48.27
Obeso	4	6.86	5	8.62	9	15.51
Sexo	f	%	f	%	f	%
Femenino	14	24.14	16	27.58	30	51.72
Masculino	15	25.86	13	22.41	28	48.27
Carga Sistólica	f	%	f	%	f	%
Baja	7	12.08	28	48.27	35	60.34
Moderada	13	22.41	2	3.44	15	25.86
Alta	8	13.79	0	0	8	13.79
Carga diastólica	f	%	f	%	f	%
Baja	5	8.62	26	44.82	31	53.44
Moderada	12	20.68	3	5.1724	15	25.86
Alta	12	20.68	0	0	12	20.68
Descenso sistólico	f	%	f	%	f	%
Dipper	13	22.41	13	22.41	26	44.82
Non dipper	14	24.14	12	20.68	26	44.82
Raiser	0	0	2	3.44	2	3.44
overdipper	2	3.44	2	3.44	4	6.86
Descenso diastólico	f	%	f	%	f	%
Dipper	11	18.96	10	17.24	21	36.20
Non dipper	12	20.68	8	13.79	20	34.48
Raiser	0	0	2	3.44	2	3.44
overdipper	6	10.34	9	15.51	15	25.86

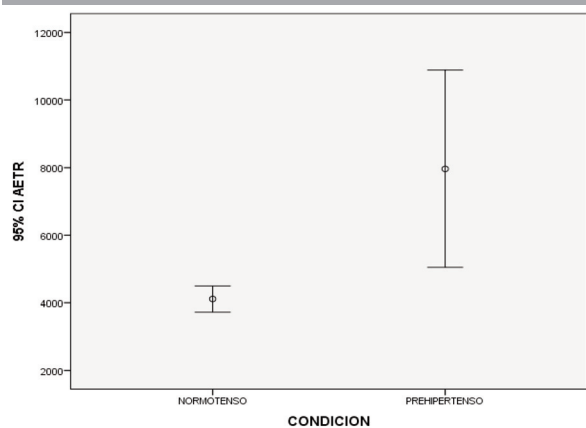
RELACIÓN ENTRE PREHIPERTENSIÓN ARTERIAL Y TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS

($p < 0,009$). No hubo diferencias significativas entre el total de errores cometidos en ambos grupos ($p < 0,62$) (**Tabla 3, gráfico 1**).

Tabla 3. Resultados de las pruebas de atención espacial.

VARIABLES	PRE HTA	CONTROLES	P
Tiempos de Reacción	(ms)	(ms)	
SI	6662,0207	3462,6397	0.007*
SD	7065,4492	4165,5369	0.069
II	7886,746	3981,80138	0.009*
ID	8855,6751	7644,99621	0,6
Promedio de los tiempos	8015,0131	4108,3634	0.01*
Errores	f	f	p
SI	0	0	0.16
SD	8	0	0.26
II	4	0	0.13
ID	2	0	0.16
Errores Totales	14	0	0.62

Gráfico 1. Resultados de las pruebas de atención espacial.



Mediante la aplicación de ANOVA para 2 o más factores, se cotejó la relación de la tensión arterial con el estado nutricional, edad, carga de tensión arterial y patrón de descenso sistólico, sin establecerse diferencia significativa.

Prueba digito símbolo (atención dividida)

Los pacientes prehipertensos tuvieron peor ejecución que los normotensos, con diferencia entre

grupos de 15 ($p 0.018$) respuestas correctas y 11 respuesta ($p 0.034$) ausencia de respuesta (**Tabla 4**).

Tabla 4. Resultados pruebas de Atención dividida (Digito símbolo).

VARIABLE	PHTA	Normotenso	p
Respuestas correctas	69,4138	84,5862	0.018*
Promedio de respuestas	6,9414	8,4586	0.018*
Respuestas incorrectas	3,4483	2,2966	0.36
No respuestas	15,1034	4,2069	0.034*

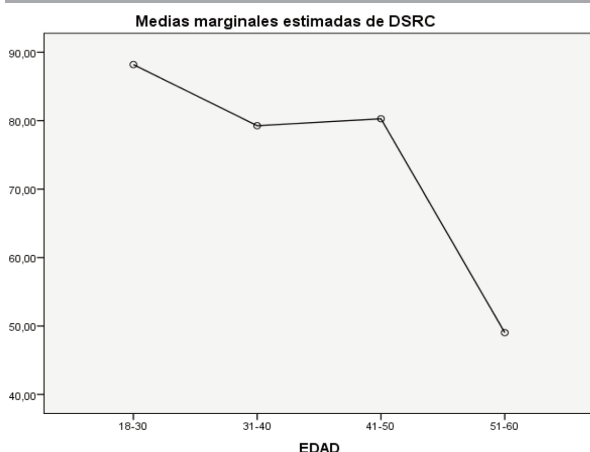
Mediante ANOVA y posteriormente prueba de TUKEY (post hoc), todos los pacientes tanto controles como prehipertensos tuvieron un descenso progresivo de respuestas correctas en la medida que aumentaba la edad, siendo estadísticamente significativo entre los 51-60 años ($p < 0.002$) (**tabla 5, gráfico 1**). De igual manera a mayor edad, más respuestas incorrectas ($p < 0.01$) y ausencia de respuestas ($p < 0.01$). (**Gráfico 2**) Al comparar las variables de estado nutricional, sexo y patrón de descenso nocturno, no se estableció alguna diferencia significativa.

Tabla 5. Relación Grupos etarios de la muestra y Respuestas correctas

(I) EDAD	(J) EDAD	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
18-30	31-40	8,1591	8,47896	0,771	-14,6767	30,9949
18-30	41-50	4,5	7,65371	0,935	-16,1132	25,1132
18-30	51-60	35,7500*	7,92234	0	14,4133	57,0867
31-40	18-30	-8,1591	8,47896	0,771	-30,9949	14,6767
31-40	41-50	-3,6591	8,47896	0,973	-26,4949	19,1767
31-40	51-60	27,5909*	8,72221	0,016	4,1	51,0818
41-50	18-30	-4,5	7,65371	0,935	-25,1132	16,1132
41-50	31-40	3,6591	8,47896	0,973	-19,1767	26,4949
41-50	51-60	31,2500*	7,92234	0,002	9,9133	52,5867
51-60	18-30	-35,7500*	7,92234	0	-57,0867	-14,4133
51-60	31-40	-27,5909*	8,72221	0,016	-51,0818	-4,1
51-60	41-50	-31,2500*	7,92234	0,002	-52,5867	-9,9133

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0,05.

Gráfico 2. Relación Grupos etarios de la muestra y Respuestas



Prueba ejecución continua (atención mantenida)

El grupo de prehipertensos presentó menor número de respuestas correctas con mayor número de ausencia de respuestas ($p < 0.05$). Igualmente, tiempos de reacción más prolongados respecto a los normotensos, (408,95 mseg. vs 451,04 mseg) ($p < 0,006$). No se evidenció diferencia estadísticamente significativa al correlacionarse con parámetros de edad, sexo, estado nutricional, patrón de descenso nocturno y carga (Tabla 6).

Tabla 6. Prueba de ejecución continua

VARIABLES	PRE HTA		CONTROLES		P
	Media	Ds	Media	Ds	
FASE I					
Respuestas correctas	37,6897	5,56201	39,8621	0,35093	0.04
Respuestas incorrectas	0,9655	1,59201	0,6552	1,11085	0.3
Ausencias de respuestas	2,3103	5,56201	0,1379	0,35093	0.04
Tiempos de Reacción	451,0407	69,3057	408,95	35,10348	0.006*
FASE II					
Respuestas correctas	34,8621	7,62385	38,0345	3,53031	0,049
Respuestas incorrectas	7,3448	12,09568	3,3448	8,80047	0.156
Ausencias de respuestas	5,1034	7,57979	1,9655	3,53031	0.05*
Tiempos de Reacción	448,0793	53,95421	427,8252	64,27085	0.1

Análisis pruebas memoria Prueba memoria espacial

El nivel de memoria del grupo de los prehipertensos (4.3) es menor frente a los normotensos (5.6). (Gráfico 3) La máxima capacidad de memoria espacial se encontró tanto en la totalidad de los pacientes como en los prehipertensos, entre los pacientes de 31- 40 años, descendiendo progresivamente hasta los 60 años ($p < 0,002$). En el caso de los controles no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la ejecución de las pruebas de memoria espacial y parámetros de edad, estado nutricional, cargas y patrones de MAPA (Tabla 7).

Gráfico 3. Nivel de Memoria espacial

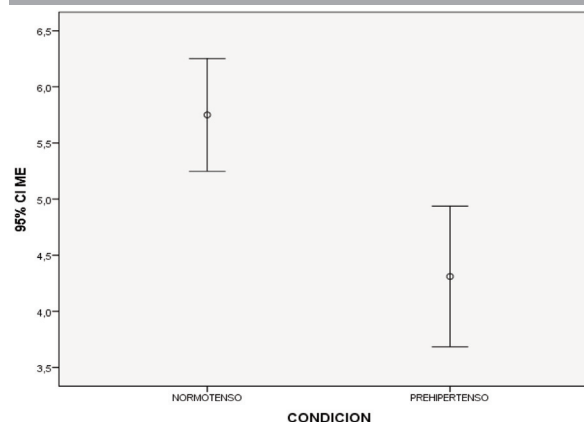


Tabla 7. Relación Grupos etarios (prehipertensos) y memoria espacial

(I) EDAD	(J) EDAD	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
18-30	31-40	-2,25*	0,434	0,001	-3,54	-0,96
	41-50	-0,89	0,354	0,109	-1,94	0,16
	51-60	0,8	0,347	0,151	-0,23	1,83
31-40	18-30	2,25*	0,434	0,001	0,96	3,54
	41-50	1,36*	0,404	0,025	0,16	2,56
	51-60	3,05*	0,397	0	1,87	4,23
41-50	18-30	0,89	0,354	0,109	-0,16	1,94
	31-40	-1,36*	0,404	0,025	-2,56	-0,16
	51-60	1,69*	0,309	0,001	0,77	2,61
51-60	18-30	-0,8	0,347	0,151	-1,83	0,23
	31-40	-3,05*	0,397	0	-4,23	-1,87
	41-50	-1,69*	0,309	0,001	-2,61	-0,77

RELACIÓN ENTRE PREHIPERTENSIÓN ARTERIAL Y TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS

Prueba memoria Sternberg

En la ejecución general en esta prueba no hubo diferencia significativa entre ambos grupos, sin embargo, la carga alta tanto sistólica y diastólica, tiene un efecto sobre a la ausencia de respuesta ($p < 0,031$ y $p < 0,021$). Los otros parámetros evaluados: estado nutricional, edad, sexo, escolaridad y hábito tabáquico, no evidenciaron asociación estadísticamente significativa (**Tabla 8**).

Tabla 8. Prueba de memoria de Sternberg

VARIABLES	PRE HTA		CONTROLES		P
	Media	Ds	Media	Ds	
Respuestas correctas	10,8276	2,97692	11,6897	3,30696	0.3
Respuestas incorrectas	3,0345	2,45652	2,7586	2,76011	0.68
Ausencias de respuestas	1,1379	1,4571	0,5517	1,54888	0.14
Tiempos de Reacción	1012,9403	310,37884	877,6262	239,91894	0.06

Análisis prueba función ejecutiva

Prueba clasificación de cartas de Wisconsin

En lo relativo a clases funcionales, errores totales, perseverativos y para mantener un criterio hay una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$, $p < 0,005$, $p < 0,028$, $p < 0,001$ respectivamente) entre ambos grupos, siendo el grupo de los prehipertensos, el de peor ejecución (**Tabla 9**). En la totalidad de los pacientes hubo un descenso progresivo de la capacidad para alcanzar las clases funcionales a medida que aumenta la edad

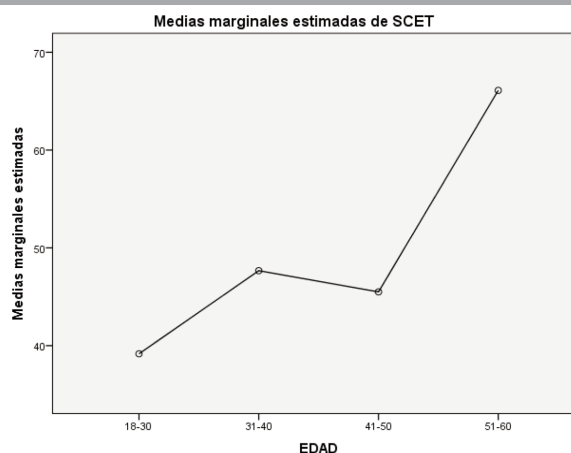
Tabla 9. Resultados pruebas de clasificación de cartas de Wisconsin

VARIABLE	PRE HTA		CONTROLES		P
	media	DS	media	DS	
Cartas presentadas	117,931	18,05731	99,7586	25,64685	0,003*
Categorías alcanzadas	3,1034	2,19325	5	1,55839	0,000395*
Errores totales	46,8966	23,38398	29,1379	22,47653	0,005*
Errores perseverativos	25,2069	19,5583	14,8276	15,21059	0,028*
Errores para mantener un criterio	32,3103	23,93757	12,9655	16,23375	0,001*

($p < 0,019$). Así mismo, la carga baja de tensión arterial se relaciona de forma significativa, con una mejor ejecución en las pruebas. ($p < 0,045$).

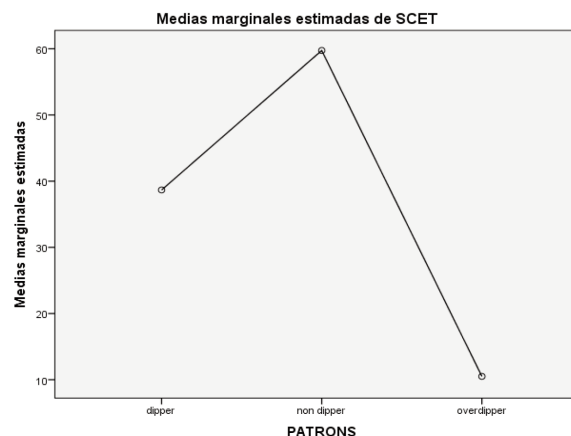
En el análisis por grupos etarios, tanto en la muestra como en los grupos por separados, a medida que aumentaba la edad hubo peor ejecución con relación estadísticamente significativa en errores totales, perseverativos y para mantener un criterio ($p < 0,033$, $p < 0,032$, $p < 0,01$, respectivamente) (**Grafico 4**).

Grafico 4. Relación grupos etarios de la muestra y errores totales



Cuando se relaciona el patrón de descenso de la tensión arterial, tanto sistólico como diastólico, aquellos con patrón non dipper tuvieron peor ejecución respecto al resto. (Diastólico $p < 0,026$, Sistólico $p < 0,039$) (**Grafico 5**).

Grafico 5. Relación entre patrón de descenso nocturno sistólico de la muestra y errores totales de la prueba de Wisconsin



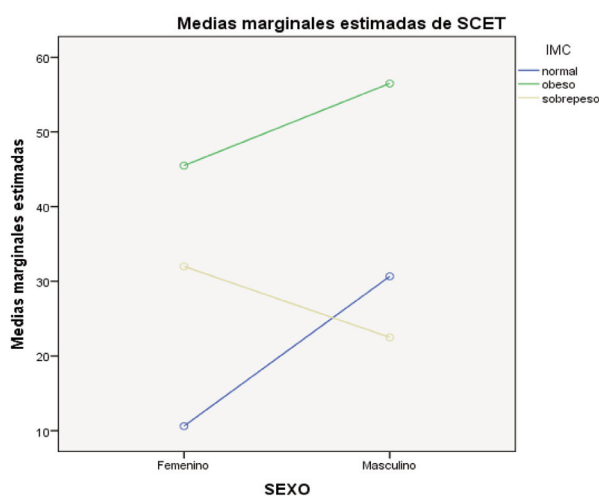
Con respecto al estado nutricional la pobre ejecución de esta prueba se evidenció en sujetos con obesidad (normotensos), con mayor número de errores totales, respecto a los otros parámetros nutricionales ($p < 0,048$).

Mediante ANOVA de un factor, se cotejó la ejecución de las pruebas entre los sujetos fumadores y la escolaridad, sin establecerse una asociación estadísticamente significativa (Tabla 10 y gráfico 6).

Tabla 10. Relación entre estado nutricional (normotensos) y errores totales de la prueba de clasificación de cartas de Wisconsin

(I) IMC	(J) IMC	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Normal	obeso	-26,50*	9,599	0,048	-52,81	-0,19
	sobrepeso	-9,83	8,22	0,482	-32,37	12,7
Obeso	normal	26,50*	9,599	0,048	0,19	52,81
	sobrepeso	16,67	9,913	0,259	-10,51	43,84
Sobrepeso	normal	9,83	8,22	0,482	-12,7	32,37
	obeso	-16,67	9,913	0,259	-43,84	10,51

Gráfico 6. Relación grupos etarios de la muestra y errores totales



Discusión

La cognición o desempeño cognitivo expresa integralidad cerebral, puesto que la ejecución apropiada de las pruebas requiere que diferentes áreas

del cerebro cooperen de forma armónica e integrada, por lo cual vislumbrar el proceso de fragmentación del daño vascular no es simple. En nuestra investigación, todos los sujetos prehipertensos presentaron neurofisiológicas distintas a la población control en la mayoría de las modalidades estudiadas.

Se propone que los diferentes componentes de la atención (evaluando funciones ejecutivas) están asociados a distintas áreas de los lóbulos frontales: Mantenimiento (frontal derecho, formación reticular), alternancia (región prefrontal dorso-lateral y frontal medial), atención dividida (parte anterior de la circunvolución cingulada y región órbita frontal) concentración (porción frontal de la circunvolución cingulada), abstracción (región prefrontal dorso-lateral), preparación (prefrontal dorso-lateral), y programación (región prefrontal dorso-lateral)⁽¹¹⁾. Correlacionando esto con el diseño de evaluación de cada prueba, se puede deducir las áreas comprometidas.

En pruebas de atención, los pacientes con Pre hipertensión arterial presentaron más fallas en las pruebas digito símbolo (atención dividida), prueba de atención espacial (rastreo en perímetros del campo visual), y atención mantenida con peor ejecución, mayor tiempo de respuestas y ausencia en las mismas permitiendo inferir, que las áreas más comprometidas son: la circunvolución cingulada, región órbita frontal, región prefrontal, fronto medial y la formación reticular. Este número de ausencia de respuestas puede explicarse por el compromiso del córtex cingular anterior media que permite iniciación de acciones, intencionalidad de las respuestas y focalización de la atención⁽¹²⁾.

Otro sistema que debe integrarse para una correcta ejecución son las cortezas de asociación periventriculares y subcorticales que conecta cuerpos geniculados con áreas ejecutoras. Esta área habitualmente se ve comprometida con las variaciones en las cifras tensionales que conduce a desmielinización isquémica secundaria a la hipoperfusión recurrente puede tener parte de responsabilidad en la disfunción cognitiva documentada en los sujetos⁽¹³⁾.

RELACIÓN ENTRE PREHIPERTENSIÓN ARTERIAL Y TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS

El sustrato fisiopatológico para los trastornos expuestos está dado por el territorio de irrigación comprometido. A pesar de mantener un promedio cifras tensionales de 126 /75mmHg, considerando una irrigación constante, existen áreas con mayor tasa de infusión que otras, generándose asimetría en el tipo de lesión presentada.

En la hipertensión arterial, el principal blanco suele ser el de las áreas de las arterias perforantes sin circulación colateral⁽¹⁴⁾ produciendo el fenómeno de leucoaraiosis. Las ramas distales de la arteria cerebral anterior (ACA) y arteria cerebral media (ACM), irriga la corteza fronto-orbitaria, la corteza cingulada anterior y la mayor parte de la corteza prefrontal, por lo que estas áreas son particularmente vulnerables a hipoperfusión producida por el stress de pared de las arteriolas cerebrales en condiciones de elevación de la presión arterial, así sean variaciones mínimas como en los prehipertensos. Estos cambios constantes en el FSC mediado por estrés oxidativo predisponen a las áreas frontales a apoptosis⁽¹⁵⁾. Esto puede explicar el pobre nivel de ejecución con elevado número de errores en el test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (utilizado para evaluar funciones ejecutivas).

Con respecto al estado nutricional, los pacientes con obesidad tuvieron peor ejecución en las pruebas. Esto podría explicarse por su componente dislipidémico. A pesar que las lipoproteínas no atraviesan la barrera hematoencefálica, altos niveles de colesterol en sangre favorecen la síntesis de Novo en el sistema nervioso central, promoviendo sus depósitos y acúmulo de oxisteroles (24S-hidroxicolesterol), que se depuran muy lentamente y activan las llamadas balsas de colesterol, que tienen la particularidad de favorecer vías amiloidogénicas, que son responsables de proceso de disfunción ejecutiva, siendo una de las vías que favorece la aparición de la demencia por Alzheimer. Por su parte los oxisteroles, favorecen la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (lo que eventualmente conduce a cifras tensionales elevadas) y con ello el angiotensinógeno A1-7, que también está implicado en esta entidad⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. La obesidad también se relacio-

na con disfunción cognitiva, por el efecto directo mediado por la ausencia del receptor de leptina, que tiene especial relevancia en la memoria. El tejido adiposo también media procesos inflamatorios, siendo productor de una variedad de Interleucinas (IL – 1 -6-12-15) generando en los obesos un estado inflamatorio crónico, condicionando disfunción cognitiva y alteraciones sostenidas en la plasticidad neuronal mediado por alteraciones en las proteínas a largo plazo (Long Term Protein)⁽¹⁹⁻²³⁾.

Como se evidencia en los resultados, los sujetos con peor ejecución fueron aquellos con un patrón non dipper (sistólico y diastólico). Recordando que, bajo condiciones fisiológicas por efecto de inhibición de la actividad simpática, debe haber un descenso nocturno de tensión arterial de 10-20%⁽²⁰⁾ los sujetos “non dipper”, tienen una mayor resistencia vascular periférica y mayor riesgo cardiovascular (20% de aumento por cada 5% de no disminución) independientemente de las cifras globales de tensión arterial. El no descenso nocturno genera, variaciones en el flujo sanguíneo cerebral que produce apoptosis mediada por isquemia sostenida, comprometiendo la unidad funcional neurovascular (arteriola cerebral, astrogliá, astrocito, neurona). Debido a que los lóbulos frontales son filogenéticamente más nuevos, presentan menor desarrollo de mecanismos compensatorios con inadecuada adaptabilidad a esta variaciones en el flujo sanguíneo y mayor susceptibilidad a apoptosis.

La edad también juega un rol fundamental en el deterioro cognitivo. Un factor que tuvieron en común la mayoría de los resultados de las pruebas es que el grupo etario de 51-60, tuvo peor nivel de ejecución en la mayoría de las modalidades.

Estudios como el Canadian Study of Health and Aging⁽²⁴⁾, demostró que casi el doble de los pacientes hipertensos presenta posibilidad de desarrollar demencia en un periodo de 5 años aumentando la probabilidad de presentar Alzheimer precoz.

De igual manera, en el 2014, un estudio multicéntrico llevado a cabo en argentina⁽³²⁾ demostró

que el 36.2 de los pacientes hipertensos presentaba fallas ejecutivas, aun a pesar del control de cifras tensionales durante el seguimiento del estudio. Esto obliga a intentar responder las interrogantes de cuando iniciar tratamiento para el control de cifras tensionales y a cuanto se puede disminuir las mismas sin originar daños por hipoperfusión. Aun cuando los comités actuales consideran estas variaciones tensionales dentro de las metas, se demostró que se están evidenciando estragos intelectuales importantes, sobre todo considerando que es una población laboralmente activa y que solo se está considerando las cifras de presión arterial, sin la asociación habitual de múltiples factores de riesgo cardiovascular como suele pasar en sujetos en el contexto de un síndrome metabólico.

Conclusiones

- Los sujetos con prehipertensión tienen peor ejecución en casi todas las pruebas neurocognitivas respecto a los normotensos, motivado probablemente por hipoperfusión sostenida en las regiones frontales.
- La disfunción ejecutiva, es la modalidad más alterada en los pacientes pre hipertensos, esto considerando que el área involucrada en su correcta ejecución es el lóbulo frontal, filogenéticamente más nueva y por tanto más lábil y propensa a la apoptosis.
- También está comprometida la atención (dividida, mantenida y espacial), constituye un hallazgo importante por su necesaria participación en la memoria y adecuada ejecución de tareas.
- Con respecto al estado nutricional, los obesos se desarrollaron con mayor dificultad, en varias modalidades estudiadas (memoria, atención dividida y funciones frontales), sugiriendo varias vías fisiopatológicas que lo correlacionan con el desarrollo de trastornos cognitivos, como alteraciones en la producción de citoquinas pro inflamatorias, ausencia o disminución del receptor de la leptina, la presencia de oxiesteroles, y acúmulo de betaamiloide.
- Otro factor implicado en el bajo desempeño cognitivo, son las variaciones en el descenso nocturno de la tensión arterial relaciona-

do con el ciclo circadiano, en el cual se evidenció que aquellos sujetos con patrones distintos al dipper, tienen peor ejecución, esto mediado por variaciones en el FSC, en áreas lábiles como el lóbulo frontal.

- Pese a las diferencias encontradas, es necesario investigar de forma independiente el efecto del descenso nocturno de la tensión arterial así como del peso, sobre la ejecución de pruebas neurocognitivas, considerando el teorema del límite central, en donde se requiere un mayor número de sujetos por condición a estudiar, por cada grupo (normo peso, sobrepeso, obesos, dipper, non dipper, raiser, overdipper), para que el análisis tenga fuerza estadística, por lo que se recomienda abrir líneas de investigación propias de cada área.
- No se determinó diferencia alguna entre los grupos según su escolaridad probablemente, debido a que tanto prehipertensos como controles, en promedio presentaban más de 15 años de estudio. Se sugiere realizar futuras investigaciones correlacionando sujetos de distintos niveles académicos con la condición de normotenso y pre hipertensión.
- El número de fumadores en nuestro estudio fue bajo (4) por lo cual no se puede realizar aseveración certera al respecto de su desempeño.

Los resultados de esta investigación establecen nuevas interrogantes a tratar, planteando si es necesario establecer nuevas metas en el tratamiento de la tensión arterial, puesto que tal como se objetiviza con cifras incluso menores a las denominadas metas por los distintos comités, ya se encuentra disfunción neurocognitiva. Además, muchos estudios sugieren que una vez esta está presente la progresión a demencia es mucho mayor. En el mismo sentido, obliga a investigar si el inicio de tratamiento en estadios de pre hipertensión evita la aparición de estos trastornos o al menos los equipara a la norma.

Limitaciones

- Pese al numero de pacientes que se realizaron MAPA en los servicios del hospital

RELACIÓN ENTRE PREHIPERTENSIÓN ARTERIAL Y TRASTORNOS NEUROCOGNITIVOS

militar, el número de pacientes solo con prehipertensión sin otra comorbilidad es muy reducido (a pesar de que se incluyó casi el 100%), por lo que se sugeriría un estudio de mayor población y multicéntrico.

Referencias

1. Chappell MC et al (2014). Update on the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin (1-7)-Mas receptor axis: fetal programming, sex differences, and intracellular pathways. *Frontiers in Endocrinology* 4: Article 201.
2. Lopez OL, Jagust WJ, Dulberg C et al. Risk Factors for Mild cognitive impairment in the cardiovascular Health Study Cognition Study; Part 2. *ArchNeurol* 2003;60:1394-9.
3. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011. 4. Organización Mundial de la Salud. Global Health Observatory Data Repository [base de datos en línea]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2008 (<http://apps.who.int/gho/data/view.main>). Consultado el 11 de febrero de 2015.
4. Norma venezolana para el monitoreo de la presión arterial. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. 2007
5. 8. Papazian O, Alfonso I, Luzondo RJ. Trastornos de las funciones ejecutivas. *Rev Neurol* 2006; 42 (Supl 3): S45-50].
6. 9. Stuss DT, Alexander MP. Is there a dysexecutive syndrome? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2007; 362: 901-15.
7. Bradshaw JL. Developmental disorders of the frontostriatal system. *Neuropsychological, neuropsychiatric and evolutionary perspectives*. Philadelphia: Psychology Press; 2001.
8. 7. Barcelo F, Santomé-Calleja A. Revisión crítica del test de clasificación de cartas de Wisconsin como indicador de disfunción prefrontal. *Rev Neurol* 2000; 30: 855-64.
9. Quesada, ME, Blanco-García, M. Alteraciones cognitivas en pacientes con hipertensión arterial no complicada. *Enero-Marzo Vitae* 2008 N°34
10. Quesada, ME, Blanco-García, M, Díaz-De Quesada, L. Resumen de Alteraciones funcionales cerebrales tempranas en pacientes con hipertensión arterial no complicada. *Revista de neurología*, ISSN 0210-0010, Vol. 40, N°. 4, 2005, págs. 199-209
11. A Vicario, N Vainstein, J Zilberman, G Cerezo, M Del Sueldo, Dissociation between Frontal Cognitive Function and the Brain Lesion in Hypertensive Controlled Patients. *Journal of Hypertension* 2010, vol. 28, e-Suppl A, Abstract e-33, 3B-02.
12. Weiyang D, Lopez OL, Owen T, Carmichael JT, Becker LH, Kuller H, Michael G. Abnormal Regional Cerebral Blood Flow in Cognitively Normal Elderly Subjects With Hypertension. *Stroke* 2008; 39: 349-354
13. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Intern Neuropsychol Soc* 2002;4:448-460.
14. Allegri RF, Taragano FE, Krupitzki H et al. Role of cognitive reserve in progression from mild cognitive impairment to dementia. *Dement Neuropsychol* 2010;4:28-34.
15. Iadecola C, Davisson RL. Hypertension and Cerebrovascular Dysfunction. *Cell Metab* 2008;7:476-484.
16. Shepardson NE, Shankar GM, Selkoe DJ. Cholesterol Level and Statin Use in Alzheimer Disease I. Review of Epidemiological and Preclinical Studies. *ArchNeurol* 2011;68:1239-44.
17. Hartmann T, Kuchenbecker J, Grimm MOW. Alzheimer's disease: the lipid connection. *Journal of Neurochemistry* 2007;103:159-70.
18. 2. Lipton, P. Ischemic Cell Death in Brain Neurons. *Physiological Reviews*. 1999. Vol. 79. No. 4 pp. 1431-1568
19. Martínez-Selva JM, Sánchez-Navarro JP, Bechara A, Román F. Mecanismos cerebrales de la toma de decisiones. *Rev Neurol* 2006; 42: 411-18 .
20. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, van Duijn CM et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 1997;278:1349-56.
21. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Newman AB et al. The Metabolic Syndrome, Inflammation, and Risk of Cognitive Decline. *JAMA* 2004;292:2237-42.
22. Fewlass Dc, Noboa K, Pi-Sunyer FX, Tezapsidis N et al. Obesity-related leptin regulates Alzheimer's Aβeta. *FASEB* 2004;18:1870-82007
23. Zhang Y. Neuronal nitric oxide synthase in hypertension – an update. *Clinical Hypertension* (2016) 22:20
24. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of The European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) *J Hypertens* 2007;25:1105-1187.