



Revista de la **FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA**

*“El liderazgo federal
de la cardiología
Argentina”*

Publicación oficial
trimestral de la FAC

Vol. 55. 2026
Suplemento 3

Versión electrónica:
ISSN 1666-5694
www.revistafac.org.ar

Versión impresa:
ISSN 0326-646X

Indizada en

- Free Medical Journals
- IMBIOMED
- Latindex
- Lilacs
- Periódica UNAM
- Scopus
- Crossref

La Revista de la
Federación Argentina
de Cardiología,
adhiera a los
principios éticos
del Grupo Heart.



Suplemento

El cerebro y la hipertensión arterial

El cerebro y la hipertensión arterial. El daño vascular del cerebro mediado por la hipertensión y sus efectos sobre la salud cognitiva y conductual

The brain and hypertension. Hypertension-mediated vascular brain damage and its effects on cognitive and behavioral health.

Editores: Augusto Vicario, Gustavo H. Cerezo

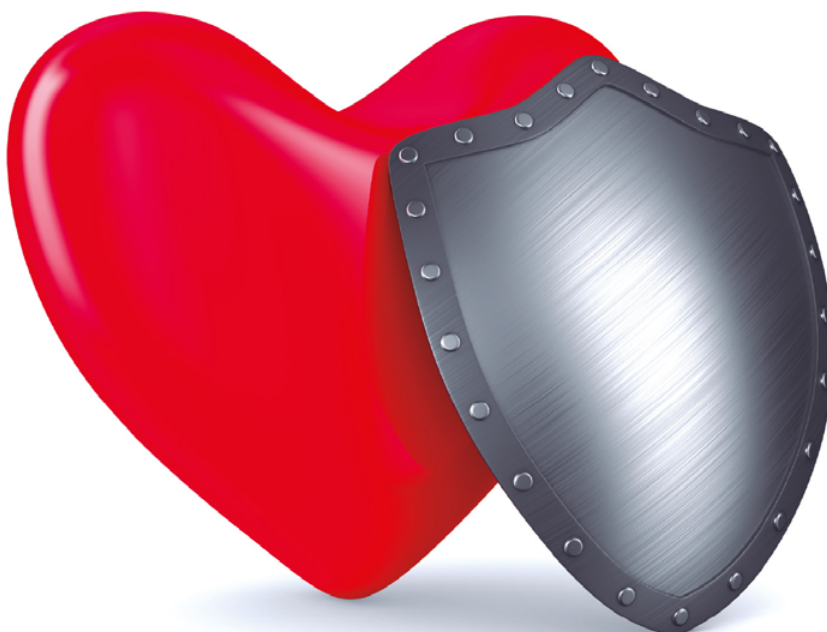
Autor invitado: Alejandro De Cerchio

Revisores: Antonio Coca, Fernando E. Targano

Prólogos: Antonio Coca, Valentín Fuster, Fernando E. Targano



LA VIGENCIA DE UN CLÁSICO



**El mejor calcioantagonista
para la hipertensión arterial**



5 mg: 30 y 60 comprimidos
10 mg: 30 y 60 comprimidos

1 TOMA
DIARIA

**MÁS DE 24 HS
DE PROTECCIÓN**



Autoridades de la Revista

Editor Jefe

• Daniel Paiskorz
Sanatorio Británico de Rosario

Editor Asociado

• Eduardo R Perna
Instituto de Cardiología J. F. Cabral - Corrientes

Editores Asociados por Áreas Temáticas

Cardiopatía Isquémica - Intervenciones

Percutáneas

Stella M Macín
Hugo Ramos

Insuficiencia Cardíaca + Hipertensión

Pulmonar

Eduardo R Perna
Lilia L. Lobo Márquez

Imágenes Cardíacas

Aldo Prado
Jorge Camilletti

Arritmias y Electrofisiología

José Luis Serra
Francisco Femenia

Cardiopatías Congénitas - Cardiología

Pediátrica

Sandra Romero
Sofía Berman

Miocardopatías

Carlos Dumont
Javier Courtis

Epidemiología – Factores de riesgo – Prevención

Cardiovascular

Ricardo López Santi
Gustavo Cerezo

Valvulopatías

Miguel Tibaldi
Jorge Parras

Informática – Tecnología

Roberto Lombardo
Armando Pacher

Autoridades Comisión Directiva 2026-2027

Presidenta

Dra. Mildren del Sueldo

Vicepresidente 1º

Dr. Aldo Prado

Vicepresidente 2º

Dr. Jorge Riera Stival

Secretario

Dr. Gonzalo Miranda

Pro-Secretario

Dr. Gustavo Paterlini

Tesorera

Dra. Mariana Cruz

Pro-Tesorero

Dr. Javier Hasbani

Vocales

Dra. Jimena Martinez

Dr. Claudio Pereyra Sueldo

Dr. Gerardo Senessi

Dr. Mario de la Vega

Dr. Lucio Flores

Cronograma de distribución de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología en su versión online

Vol. 55 de 2026

- > N° 1 · 30 de Marzo
- > N° 2 · 30 de Junio
- > N° 3 · 30 de Setiembre
- > N° 4 · 20 de Diciembre

> Suplemento 1

Guía práctica de educación médica sobre el abordaje del paciente con obesidad y enfermedad cardiovascular

> Suplemento 2

Programa de respuesta optimizada para necesidades de tratamiento oportuno en la Hipertensión Arterial Pulmonar (PRONTO-HAP)

> Suplemento 3

El cerebro y la hipertensión arterial

SACTAN[®]

telmisartán 40-80 mg



EL ANTIHIPERTENSIVO
CON **EFFECTO**
CARDIOMETABÓLICO



40 mg
28 y 30 (*)
comprimidos

80 mg
28 y 30 (*)
comprimidos



(*) Presentación no incluida en

Una asociación para cada perfil de paciente hipertenso

SACTAN[®]AMLO

telmisartán+amlodipina 40/5 mg · 80/5 mg · 80/10 mg

telmisartán+amlodipina

Mayor eficacia para pacientes hipertensos con factores de riesgo metabólico:

- **Obesidad.**
- **Diabetes, pre diabetes.**
- **Síndrome metabólico.**

40/5 mg: 28 y 30 [**][**] comprimidos bicapa

80/5 mg: 28 y 30 [**][**] comprimidos bicapa

80/10 mg: 28 y 30 [**][**] comprimidos bicapa



[**][**] Presentación
no incluida en



SACTAN[®]D

telmisartán+hidroclorotiazida 40/12,5 mg · 80/12,5 mg

telmisartán+hidroclorotiazida

Para pacientes con hipertensión asociada a:

- **Sobrecarga de volumen.**
- **Alto consumo de sal.**
- **Antecedentes de edema
producido por amlodipina.**

40/12,5 mg: 28 y 30 [*] comprimidos bicapa

80/12,5 mg: 28 y 30 [*] comprimidos bicapa



[*][**] Presentación
no incluida en



El cerebro y la hipertensión arterial. El daño vascular del cerebro mediado por la hipertensión y sus efectos sobre la salud cognitiva y conductual.

The brain and hypertension. Hypertension-mediated vascular brain damage and its effects on cognitive and behavioral health.

Editores

Augusto Vicario¹, Gustavo H. Cerezo²

Autor invitado

Alejandro De Cerchio³

Revisores

Antonio Coca⁴, Fernando E. Targano⁵

Prólogos

Antonio Coca, Valentín Fuster⁶, Fernando E. Targano

1 Unidad Corazón-Cerebro. Servicio de Prevención Cardiovascular. ICBA-Instituto Cardiovascular. Buenos Aires. Argentina. 2 Servicio de Cardiología. Sanatorio Otamendi y Mirolí, Buenos Aires, Argentina. 3 Unidad de Hipertensión Arterial. Instituto de Cardiología de Corrientes. Corrientes, Argentina. 4 Catedrático Emérito de la Universidad Abat Oliba CEU de Barcelona, España. Catedrático Honorario de la Universidad de Barcelona, España. 5 Doctor en Salud Mental, Summa Cum Laude, Universidad de Buenos Aires. Diplomado en Educación Médica, Universidad Nacional de Tucumán. Médico Psiquiatra, Universidad de Buenos Aires. Premiado por la Honorable Academia Nacional de Medicina. 6 Physician-in-Chief, The Mount Sinai Hospital, New York, NY. President, Mount Sinai Fuster Heart Hospital.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 28 de Junio de 2026

Aceptado después de revisión

el 2 de Julio de 2026

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener
conflicto de intereses.

Palabras clave:

Hipertensión arterial. Deterioro cognitivo. Demencia. Enfermedad de Alzheimer. Cerebro. Dano de órgano blanco. Test del reloj.

Keywords:

Hypertension. Cognitive impairment. Dementia. Alzheimer's disease. Brain. Target organ damage. Clock Drawing test.

RESUMEN

El cerebro es el órgano más afectado por la hipertensión arterial, y esta es el principal factor de riesgo vascular potencialmente modificable para desarrollar deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer y otras demencias. El daño vascular del cerebro permanece silente durante al menos una década y su expresión clínica dependerá de la condición del paciente hipertenso frente al tratamiento antihipertensivo, del control de los factores de riesgo asociados y la reserva cognitiva. Por tal motivo, la evaluación cognitiva temprana del paciente hipertenso —como un “biomarcador” (subrogado) del daño vascular del cerebro mediado por la hipertensión—, mejora la estratificación del riesgo vascular global y previene la enfermedad cognitiva. Este documento proporciona un algoritmo práctico, basado en la evidencia científica, y herramientas sencillas, como el test del reloj, plausible de ser utilizado en la práctica médica asistencial y detectar en forma temprana el compromiso del cerebro como órgano blanco de la hipertensión arterial.

The brain and hypertension. Hypertension-mediated vascular brain damage and its effects on cognitive and behavioral health.

ABSTRACT

The brain is the organ most affected by hypertension, and hypertension is the main potentially modifiable vascular risk factor for developing cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. Vascular damage to the brain remains silent for at least a decade, and its clinical expression depends on the hypertensive patient's response to antihypertensive treatment, the control of associated risk factors, and cognitive reserve. Therefore, early cognitive assessment of hypertensive patients—as a (surrogate) biomarker of hypertension-mediated vascular brain damage—improves overall vascular risk stratification and helps prevent cognitive decline. This document provides a practical, evidence-based algorithm and simple tools, such as the clock drawing test, that can be used in clinical practice to detect early brain involvement as a target organ of hypertension.

TABLA DE CONTENIDOS:

Prólogos

Prefacio

Abreviaturas

Glosario de acrónimos

Abreviaturas de entidades científicas

Mensajes destacados del documento

Introducción

1. El cerebro. El órgano más afectado por la hipertensión arterial.
2. El cerebro en la estratificación del riesgo vascular.
3. La hipertensión arterial como factor de riesgo para la enfermedad cognitiva.
4. Hipertensión a lo largo del tiempo. Carga, trayectoria, hipertensión y variabilidad de la presión arterial.
5. Disfunción neurovascular mediada por la hipertensión arterial.
6. Leucoaraiosis. Impacto del tratamiento antihipertensivo sobre su progresión.
7. Consecuencias cognitivo-conductuales de la hipertensión arterial. Disfunción ejecutiva-depresión de inicio tardío.
8. Factores de riesgo asociados a la hipertensión arterial. La suma es mayor que sus partes.
 - 8.1. Colesterol
 - 8.2. Diabetes mellitus
 - 8.3. Fibrilación auricular
9. Evaluación estructural y funcional del cerebro
 - 9.1. Algoritmo diagnóstico. Evaluación cognitivo-conductual del hipertenso.
 - 9.2. Resonancia magnética. Escala de Fazekas
 - 9.3. Evaluación cognitiva. Test del reloj
 - 9.4. Evaluación conductual. Ansiedad y depresión.
 - 9.5. Escala Ansiedad y Depresión Hospitalaria.
 - 9.6. PHQ-2 (test de las 2 preguntas) y PHQ-9.
10. Intervenciones terapéuticas cardiovasculares con impacto sobre la función cognitiva.
 - 10.1. Antihipertensivos
 - 10.2. Estatinas
 - 10.3. Ejercicio físico.

Agradecimientos

Bibliografía

PRÓLOGO DEL PROF. DR. ANTONIO COCA

Prologar una obra de un grupo de científicos de reconocido prestigio es siempre un honor y un gran motivo de satisfacción. Es el caso que me ocupa hoy al escribir estos primeros párrafos. Los Dres. Augusto Vicario y Gustavo Cerezo y su equipo multidisciplinar de psiquiatras, neurólogos y cardiólogos, son un ejemplo para seguir por los jóvenes investigadores en cualquier campo de la medicina. A finales del siglo pasado, hace ya unos 30 años, iniciaron su investigación en un campo de la medicina que no estaba entre las prioridades de los cardiólogos: el deterioro cognitivo que sufren los pacientes con factores de riesgo cardiovascular o con enfermedad clínica ya establecida. Y lo hicieron porque en su país, Argentina, había muy pocos datos de esta dolencia tanto en la población general como en la más específica que ya presentaba

factores de riesgo cardiovascular, particularmente hipertensión arterial. Sus resultados no han podido ser más exitosos. No sólo han aportado datos originales sobre la situación de su país, sino que han conseguido el reconocimiento internacional de científicos y clínicos de Europa y América por el rigor y la calidad de sus múltiples publicaciones. No es de extrañar que ya entrado el siglo XXI hayan sido invitados a colaborar en la redacción de las recomendaciones sobre el manejo del deterioro cognitivo y la demencia en las Guías Clínicas Internacionales más recientes. Como ya he manifestado, un ejemplo a seguir.

En 2013 tuve la oportunidad de prologar la segunda edición de la guía "Evaluación, diagnóstico y tratamiento de los trastornos cognitivos en pacientes con enfermedad vascular" de estos mismos autores, cuyo objetivo era resumir y divulgar algunas recomendaciones que facilitarían la identificación, para una ulterior actuación, de los pacientes con mayor riesgo de padecer daño cerebral inducido por la hipertensión y otros factores de riesgo cardiovascular. Han transcurrido otros trece años y durante este largo periodo se han venido publicando en la literatura científica nuevas evidencias que soportan algunas de las antiguas recomendaciones, al tiempo que otras han permitido clarificar anteriores claroscuros. Este equipo de expertos presenta en esta obra una actualización muy completa del conocimiento actual del efecto de la hipertensión, diabetes, obesidad, dislipidemia, tabaquismo y sedentarismo, entre otros factores de riesgo, en las neuronas de distintas áreas cerebrales, dependiendo de intensidad y la adición de estos factores en el mismo individuo. Es un tema al que tradicionalmente no se le había prestado la atención que merece, particularmente en un mundo en el que la prolongación de la expectativa de vida y el mayor envejecimiento de la población hará mucho más dramático y acuciante el problema de detectar y atender pacientes con deterioro cognitivo asociado a los factores de riesgo, que son además mucho más prevalentes en el envejecimiento del ser humano, y cuya única solución es la adecuada detección precoz y subsiguiente prevención.

Tras mostrar que el cerebro es el órgano más afectado por la hipertensión arterial, los autores enfatizan la importancia de la inclusión de la lesión cerebral silente en la estratificación del riesgo vascular global, el papel del efecto acumulado de la hipertensión a lo largo de los años junto al envejecimiento, las lesiones silentes detectables con pruebas no invasivas, y la importancia de la evaluación sistemática de la función cognitiva en los pacientes hipertenso. A este aspecto clínico le dedican un amplio espacio en el que describen la prueba del reloj, validada por ellos mismos, como la mejor herramienta de detección precoz. Nos muestran un algoritmo diagnóstico de evaluación cognitivo-conductual del hipertenso que a buen seguro será de gran utilidad a los clínicos, incluso en el primer nivel asistencial, la Atención Primaria.

Finalmente, se describen y discuten las intervenciones terapéuticas en el campo cardiovascular con impacto sobre la función cognitiva, desde los cambios del estilo de vida hasta los tratamientos farmacológicos antihipertensivos y de los factores de riesgo asociados. La discusión de esta sección final es rigurosa y exhaustiva, pero su lectura, lejos de ser farragosa, resulta muy amable y comprensible. Ningún médico clínico puede acceder a todo el conocimiento científico de un determinado campo, revi-

sarlo, seleccionar lo relevante y olvidar lo superfluo, al tiempo que atiende diariamente a sus pacientes en la clínica. No hay otra alternativa más que sean los grupos de expertos en campos concretos de la medicina los encargados de esta tarea de investigación, recopilación, análisis, síntesis y divulgación. Este objetivo lo han cumplido con creces los autores de esta obra. Espero y deseo que los lectores disfruten con su lectura tanto como le he hecho yo.

Antonio Coca

España, Mayo de 2026

Catedrático Emérito de la Universidad Abat Oliba CEU de Barcelona, España.

Catedrático Honorario de la Universidad de Barcelona, España.

PRÓLOGO DEL PROF. DR. VALENTIN FUSTER

Trece años después de la segunda edición de esta obra la cual tuve el gusto de prologar, sus autores, Augusto Vicario y Gustavo Cerezo, han decidido ofrecer una nueva y acabada actualización. Desde que comenzaron sus trabajos de investigación en el tema, nuestra comprensión de la hipertensión arterial ha y sigue experimentando cambios paradigmáticos. Si bien desde el punto de vista histórico el enfoque terapéutico de la hipertensión arterial se centró en la protección del daño orgánico y la prevención del ataque vascular encefálico, la evidencia científica acumulada en estas casi dos décadas nos obliga a situar al cerebro en el epicentro de la estrategia clínica.

Me complace presentar esta tercera edición de: "El cerebro y la hipertensión arterial. El daño vascular del cerebro mediado por la hipertensión y sus efectos sobre la salud cognitiva y conductual". Como ya señalamos en la edición precedente, la hipertensión arterial no es solo un factor de riesgo vascular con impacto sistémico, sino el principal determinante modificable para el desarrollo de deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Hoy sabemos con certeza que el cerebro es uno de los órganos más vulnerables y tempranamente afectado por la elevación crónica de la presión arterial, manifestando daños microvasculares silentes mucho antes de que se presenten eventos cerebrovasculares como el ictus.

El médico contemporáneo debe comprender que la evaluación del paciente hipertenso no es completa si no se incluye al cerebro como importante órgano dañado. No podemos solo limitarnos a controlar los valores de la tensión arterial, debemos considerar la suma de factores de riesgo asociados —diabetes, dislipidemia y obesidad— que potencian de forma sinérgica la neurodegeneración y el daño de la sustancia blanca subcortical, aumentando el riesgo de deterioro cognitivo, demencia y enfermedad de Alzheimer. En este sentido, esta guía profundiza en el tamizaje rutinario en la práctica asistencial, con herramientas que permitan detectar en forma precoz la enfermedad cognitiva. Destacando la importancia de utilizar el "Test del Reloj", una herramienta utilizada por los investigadores en diferentes escenarios clínicos, Demostrando ser un método indispensable en la consulta ambulatoria por su alta sensibilidad y reproducibilidad, fácil administración y bajo costo para detectar signos tempranos de compromiso cognitivo, y en forma especial detectando el

compromiso de las funciones ejecutivas, el trastorno cognitivo más frecuente en pacientes vasculares que involucra la conectividad del lóbulo frontal.

Un valor diferencial de esta nueva edición es su compromiso con la epidemiología regional. En la práctica médica, el uso de extrapolaciones de datos obtenidos en otros países con culturas y características étnicas diferentes suele no reflejar la realidad local. Contar con datos propios y evidencia generada en nuestro entorno es una imperante necesidad científica; sólo así podremos diseñar políticas de prevención y protocolos de tratamiento que respondan con precisión a las características sociodemográficas y genéticas de nuestra población.

Esta obra no es solo un compendio actualizado de conocimientos, sino una llamada a la acción para que el médico adopte una visión integral y preventiva del paciente vascular. En un mundo en el cual la enfermedad cardiovascular continúa siendo la primera causa de muerte y de aumento exponencial de las enfermedades cognitivas. Cuidar el cerebro en riesgo de nuestros pacientes es, en última instancia, un desafío de la medicina cardiovascular moderna.

Valentín Fuster

Nueva York, Mayo 2026

Physician-in-Chief, The Mount Sinai Hospital, New York, NY

President, Mount Sinai Fuster Heart Hospital

PRÓLOGO DEL PROF. DR. FERNANDO E. TARAGANO.

El puente entre el latido y el pensamiento

Durante décadas, la medicina moderna trazó una frontera invisible pero infranqueable en el cuello de nuestros pacientes: hacia abajo, el territorio del cardiólogo; hacia arriba, el dominio del psiquiatra o el neurólogo. Sin embargo, la biología nunca entendió de estas divisiones. Este documento, fruto de casi 30 años de investigación y experiencia clínica de Augusto Vicario, Gustavo H. Cerezo y la Red Federal Corazón-Cerebro de Argentina, viene a derribar definitivamente esa frontera para presentarnos un paradigma tan fascinante como urgente: el cuidado integral del eje "Corazón-Cerebro".

Hoy sabemos, con una certeza científica irrefutable, que el cerebro es uno de los órganos blanco más vulnerables y tempranamente afectados por la hipertensión arterial. Mientras el paciente vive su día a día sin síntomas, la fuerza desmedida de la presión daña silenciosamente la microvasculatura cerebral. Este proceso genera leucoaraiosis y va desconectando los circuitos vitales que regulan nuestras funciones ejecutivas y nuestro estado de ánimo. La magnitud del problema queda elocuentemente ilustrada por uno de los hallazgos más reveladores de esta obra: en el estudio multicéntrico de los autores, el 30.7% de los pacientes hipertensos sin compromiso cardíaco ni renal ya presentaba daño cerebral preclínico —un tercio de los "bien controlados" por los parámetros tradicionales tenía, en silencio, un cerebro herido. Este daño vascular no solo precipita el deterioro cognitivo y la depresión de inicio tardío, sino que agrava patologías neurodegenerativas subyacentes, como la enfermedad de Alzheimer, conformando un cuadro de demencia mixta que hoy representa una verdadera crisis de salud pública global.

La pertinencia y oportunidad de esta obra son absolutas. Los consensos internacionales más recientes —la actualizada Guía AHA/ACC 2025, las Guías LASH 2025 y 2026, y el Consenso Argentino de Hipertensión 2025, estos dos últimos con participación directa de los autores en su redacción— coinciden en subrayar que el control estricto de la presión arterial es una herramienta fundamental para prevenir el daño cerebral. Apoyados en evidencia contundente como la del ensayo SPRINT-MIND, hoy sabemos que el control intensivo de la hipertensión logra reducir la progresión del deterioro cognitivo leve. Proteger nuestras arterias es, en esencia, proteger nuestros recuerdos y nuestra identidad. Pero lo más valioso de esta guía es su profunda vocación práctica, accesible y esperanzadora. Los autores no se quedan en la fisiopatología abstracta, sino que bajan al consultorio diario. La obra empodera al médico clínico, al cardiólogo y al médico de familia al equiparlos con herramientas de tamizaje ágiles, de bajo costo y alta sensibilidad, como el Test del Reloj. Nos enseña a buscar activamente el daño antes de que sea irreversible y a derivar oportunamente al especialista en deterioro cognitivo. Asimismo, aborda con sensibilidad clínica y rigor científico los grandes desafíos de nuestra era, como el manejo del paciente añoso y frágil, recordándonos que el tratamiento antihipertensivo intensivo en el adulto mayor exige un equilibrio exquisito para evitar la hipoperfusión cerebral.

Después de casi treinta años de trabajo, Vicario, Cerezo y la Red Federal Corazón-Cerebro nos entregan no solo un compendio actualizado de evidencia, sino una herramienta de transformación clínica. Una invitación a abandonar los compartimentos estancos y a mirar al paciente como lo que siempre fue: una unidad indivisible donde el latido sostiene el pensamiento, y donde proteger la presión arterial no solo es evitar un infarto o un ataque cerebrovascular, sino preservar la memoria, la autonomía y la identidad.

Bienvenidos a una lectura que, sin duda, transformará su práctica diaria. Ayuda a mirar a nuestros pacientes en su totalidad, uniendo la precisión de la cardiología con la preservación de la mente humana. Porque, al final del día, cuidar el latido del corazón es una forma efectiva y hermosa de cuidar la esencia misma del ser humano.

Fernando E. Taragano.

Buenos Aires, Mayo 2026.

Doctor en Salud Mental, Summa Cum Laude, Universidad de Buenos Aires.

Diplomado en Educación Médica, Universidad Nacional de Tucumán.

Médico Psiquiatra, Universidad de Buenos Aires.

Premiado por la Honorable Academia Nacional de Medicina.

PREFACIO

En los últimos años de la década de 1990, un grupo de médicos especializados en cardiología nos reunimos con un objetivo común, estudiar las consecuencias cognitivas y conductuales de las enfermedades vasculares con particular interés en la hipertensión arterial. Nuestra principal motivación no era solo investigar el impacto de la hipertensión sobre la cognición y las conductas, sino obtener datos propios, de Argentina, pudiendo de esta ma-

nera, conocer y comparar nuestros resultados con publicaciones de otros países e incluso prescindir de la consabida extrapolación de informes provenientes de países extranjeros que, sin duda son útiles, pero no dejan de exhibir en muchas oportunidades los sesgos propios de otras poblaciones y culturas. Así fue como, en los siguientes diez años diseñamos cinco protocolos de investigación que resultaron en cinco publicaciones en revistas arbitradas por pares e incluso indexadas (PubMed). El primero de ellos, fue un estudio caso-control en el cual confirmamos que el principal dominio cognitivo afectado en los pacientes hipertensos era el de las funciones ejecutivas. Esta reducida cohorte de pacientes que seguimos durante 6 años nos mostró que la declinación cognitiva progresaba dependiente del tratamiento y control de la presión arterial. Luego de esta experiencia y con algún conocimiento incorporado sobre el uso de las pruebas neuropsicológicas, comprendimos que, para alcanzar nuestros propósitos, debíamos excluir las pruebas complejas en su administración y utilizar aquellas que fueran asequible a nuestra práctica diaria asistencial. Con tal fin, buscamos asesoramiento con los doctores Fernando E. Taragano y Ricardo Allegri, directores del Servicio de Neuropsicología y Rehabilitación Cognitiva del Instituto CEMIC, quienes recomendaron utilizar en nuestros protocolos un conjunto de 5 pruebas a las cuales habían denominado MEC (Mínimo Examen Cognitivo). Eran pruebas de fácil y breve administración que evaluaban la cognición global y exploraban dominios cognitivos comprometidos en las enfermedades vasculares (funciones ejecutivas). Con estas nuevas herramientas proyectamos dos nuevos estudios epidemiológicos cuyo objetivo fue conocer la prevalencia de los factores de riesgo vasculares, de la enfermedad cognitiva y observar sus asociaciones. Uno fue realizado sobre una muestra de pacientes hipertensos asistidos en los consultorios externos del Hospital Español de Buenos Aires, el otro se desarrolló en el contexto del Programa de Prevención Cardiovascular “Corazón Sano”, implementado por la Secretaría de Salud de la ciudad de Villa María, Córdoba. En el primero observamos que el 20% de la muestra presentaba disfunción ejecutiva y el 17% presentaban diagnóstico de demencia. En el segundo, al cual denominamos estudio CARISMA-COG, confirmaron nuestros hallazgos anteriores y nos permitieron concluir que la presencia de hipertensión arterial incrementaba 5 veces el riesgo de disfunción ejecutiva. Estas investigaciones iniciales, fueron la base para la redacción de las primeras “Recomendaciones sobre la evaluación, diagnóstico y tratamiento de los trastornos cognitivos en pacientes con enfermedad vascular” que publicamos en 2007 como un suplemento de la Revista de la Federación Argentina de Cardiología (FAC) y que fueron actualizadas en 2013. Actualización con la cual, tuvimos el privilegio de ser recibidos por el profesor Dr. Antonio Coca en el Hospital Clínic de Barcelona y el profesor Dr. Valentín Fuster en el Mont Sinai de Nueva York, dos referentes de la medicina, que supieron reconocer y ponderar nuestra labor brindándose ambos a prologar nuestra publicación. Este documento, que entendemos fue el primero en el país y a nivel internacional, fue difundido con éxito en reuniones y congresos científicos de cardiología, de clínica médica y psiquiatría, tanto en el ámbito nacional como internacional y dada la auspiciosa relación con el Dr. Coca comenzamos nuestra

vinculación con la European Society of Hypertension (ESH) que mantenemos hasta la actualidad.

El período comprendido entre 2013 y 2020 fue nuestra etapa de mayor expansión. A partir de este momento, la FAC afianzó su aval y sustento institucional al grupo, quedando conformada la “Red Federal Corazón-Cerebro” en Argentina (RFCC). Nuestra pertenencia a la FAC nos brindó la posibilidad de contactarnos con médicos de distintas regiones del país con quienes compartíamos intereses comunes y así, con el soporte técnico del “Centro de Teleinformática Médica” de FAC (CeTiFAC), nos propusimos materializar un ambicioso proyecto: realizar un estudio epidemiológico multicéntrico a nivel nacional. El proyecto incluía: la capacitación “in situ” de médicos cardiólogos de cada uno de los centros participantes, sobre las características del protocolo y en especial sobre el uso de las pruebas neuropsicológicas, dando la posibilidad de crear un “Registro Permanente de Hipertensión Arterial y Cognición”, cuyos datos servirían a ésta y a futuras investigaciones. El desafío consistió en que los profesionales traspasaran las fronteras de la especialidad y explorar las interacciones que nos acercan a la ciencia cognitiva. Después de casi 2 años de preparación y ejecución del estudio, los resultados fueron el fundamento del estudio “Corazón-Cerebro en Argentina”, investigación en la que participaron pacientes hipertensos de casi todas las regiones del país. Sus resultados permitieron entender la necesidad de incorporar el cerebro, como órgano blanco, en la evaluación del paciente con hipertensión arterial.

En este período la RFCC se consolidó y se creó la Clínica Corazón-Cerebro en el Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA) como centro coordinador de la “red”. Entre 2013 y 2015 formamos parte del Programa Nacional de Alzheimer (PNAZ), una iniciativa del Ministerio de Desarrollo Social de la Nación (MDSN), integramos el Capítulo “Trastornos cognitivos-conductuales y demencia” de la Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP) y en 2018 fuimos elegidos por un proceso selectivo y de votación como parte del “Nucleus Officer” del Working Group Hypertension and Brain (WGH&B) de la ESH. Nuestra pertenencia al WGH&B nos permitió redactar y publicar en forma simultánea (Argentina y Europa) una detallada revisión de los “Efectos del tratamiento y las drogas antihipertensivas sobre la función cognitiva: deterioro cognitivo, demencia y enfermedad de Alzheimer” y participar en la redacción, en forma conjunta con la ESH y la European Geriatric Medicine Society (EGMS) de un documento sobre: “¿Cómo evaluar en forma rutinaria la función cognitiva en la atención primaria?, entre otras publicaciones. La tarea científica también continuó. Con el PNAZ realizamos un trabajo de campo en la ciudad de Rancul, La Pampa (una población envejecida), cuyo objetivo era conocer la prevalencia de demencia y factores de riesgo vasculares geo-referenciados. Los resultados, que fueron presentados a las autoridades locales y nacionales (MDSN), mostraron que del 77% de la población hipertenso el 17% (68/400 personas) presentaba diagnóstico de demencia. Por otra parte, concluimos el trabajo iniciado en la ciudad de Villa María y publicamos 2 artículos más que abarcaban distintos aspectos de la relación entre “hipertensión, sus comorbilidades y la cognición” y el papel que ocupa la “menopausia en el desarrollo de deterioro cognitivo en la mujer hipertenso”. Planificamos un

nuevo estudio multicéntrico que incluyó 4 centros de Argentina (Tucumán, Corrientes, Santa Fe y Buenos Aires) y la Clínica de Hipertensión Arterial del “Hospital Maciel” de Montevideo, R.O. del Uruguay, que incorporamos a las actividades de la RFCC. En este último pudimos determinar que el cerebro es el órgano blanco más afectado por la hipertensión por sobre el corazón y el riñón y confirmamos que la tercera parte de los hipertensos presentan daño cerebral sin compromiso cardiorrenal. También, iniciamos una intensa labor educativa hacia la comunidad médica y no médica. Ofrecimos en forma continua “charlas informativas” a la comunidad, desarrollamos una página web, dictamos en forma anual desde el campus virtual del ICBA “cursos a distancia on-line” destinados a médicos cardiólogos, clínicos, psiquiatras, etc. con interés común en la patología que nos ocupaba.

En forma paralela exploramos otros aspectos de la relación corazón-cerebro, los trastornos de conducta: la ansiedad y la depresión. Si bien 10 años antes habíamos investigado, en un estudio multicéntrico, el impacto de la enfermedad vascular y la incorporación de un bloqueante cálcico (nimodipina) en el tratamiento de la “depresión del adulto mayor”, ahora el objetivo era determinar la prevalencia de ansiedad y depresión en las personas con enfermedad cardiovascular. El estudio EPICA, fue una encuesta que incluyó más de 1000 pacientes y ratificó la elevada prevalencia de ansiedad (20.8%) y depresión (9.8%) en las distintas patologías cardiovasculares. Dos años después de su publicación, replicamos la experiencia durante y después de la pandemia por COVID-19, pudiendo observar el impacto de un estresor externo sobre las conductas y su repercusión en la salud cardiovascular. En 2021, publicamos un estudio que definió en forma sencilla y práctica como evaluar el estado cognitivo de los pacientes hipertensos: “La prueba del reloj como herramienta de cribado cognitivo para evaluar el daño cerebral mediado por la hipertensión”. Para respaldar el uso de la prueba del reloj como herramienta de tamizado, diseñamos tres estudios que comparaban la sensibilidad diagnóstica de la prueba del reloj con otras pruebas cognitivas y buscaban asociar sus resultados con el daño estructural del cerebro. Así demostramos que, la prueba del reloj identificaba patología cognitiva en pacientes con Mini-mental normal, su correlación con la pruebas de fluencia verbal y Mini-Boston y observamos asociación con el daño estructural del cerebro. De manera que, la prueba del reloj era un método de tamizado factible de ser utilizado en la práctica asistencial. Así fue que, en 2018, al momento de recibir la invitación para participar del Consenso Argentino de Hipertensión Arterial (Consenso Inter societario entre la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), la FAC y la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA)), pudimos incluir el conocimiento adquirido sobre como evaluar, diagnosticar y tratar las complicaciones cognitivas mediadas por la hipertensión y sugerimos la utilización del test del reloj, recomendación que ampliamos, con más evidencia acumulada, en su actualización 2025. Del mismo modo fuimos invitados por la Latin American Society of Hypertension (LASH) para participar en las Guías sobre “Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America” publicadas en 2025 y en las “Guidelines on Hypertension and Cardiorrenal and Metabolic Disorders” publicadas en 2026. Hoy día, en la Clínica Corazón-

Cerebro del ICBA, la prueba del reloj ha sido incorporado en la práctica asistencial de todo paciente con hipertensión arterial para identificar el compromiso del órgano y estratificar, en forma adecuada, el riesgo cardiovascular.

Hasta el presente la trayectoria de la RFCC se ve plasmada en los 40 temas libres y comunicaciones científicas presentadas en congresos nacionales e internacionales, en los más de 40 artículos publicados de los cuales, más de la mitad, fueron indexados en PubMed, hemos escrito una decena de capítulos en libros de la especialidad, recibido varios premios por nuestras investigaciones (SAHA, ESH y la Academia Nacional de Medicina), ganado becas en concursos por oposición (SAHA y la Beca Carrillo-Oñativia otorgada por el MSN), participado en la redacción de Guías y Consensos publicados por las sociedades científicas y participado en numerosos disertaciones en congresos nacionales e internacionales.

Nuestras investigaciones no están completas. Es posible que muchos de los postulados enunciados en la presente publicación se confirmen con nueva evidencia o incluso se modifiquen. Pero es seguro que dejan un futuro abierto para continuar la búsqueda de certezas científicas y permitir que algunas construcciones teóricas se confirmen en hechos tangibles. Como ocurre siempre en la investigación, nuestros estudios fueron realizado sobre la base de quienes nos precedieron, pero creemos haber iniciado, en Argentina, un sendero en este campo apasionante de la medicina corazón-cerebro. Consideramos de suma importancia haber obtenido datos propios, resultados sobre la población que nos atañe en forma particular y así poder, al menos en parte, no basar nuestras conductas solo en datos extrapolados de otras poblaciones, culturas o regiones.

Augusto Vicario

Gustavo H. Cerezo

Buenos Aires, Mayo 2026

ABREVIATURAS

Aβ: Amiloide beta
ACV: Ataque Cerebrovascular
AD: Antidepresivos
AIT: Ataque isquémico transitorio
ARA II: Antagonista de los receptores de Angiotensina II
BB: Betabloqueantes
BCC: Bloqueantes canales de calcio
BHE: Barrera hematoencefálica
DC: Deterioro cognitivo
DE: Disfunción ejecutiva
DM: Diabetes mellitus
DOB: Daño de órgano blanco
Dva: Demencia vascular
EA: Enfermedad de Alzheimer
EPV: Enfermedad de pequeños vasos del cerebro
EA: Fibrilación auricular
FE: Funciones ejecutivas
FR: Factores de riesgo
HO: Hipotensión ortostática

HTA: Hipertensión arterial

IMC: Índice de masa corporal

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

LSB: Lesiones de sustancia blanca

MAPA: Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial.

MEC: Mínimo examen cognitivo

MMT: Mini-mental test

PA: Presión arterial

PAD: Presión arterial diastólica

PAS: Presión arterial sistólica

PP: Presión de pulso

PPA: Proteína precursora de amiloide

RM: Resonancia Magnética

SM: Síndrome metabólico

SRA: Sistema renina angiotensina

TDR: Test del Reloj

TZ: Tiazidas

ACRÓNIMOS

ADCLT trial: Alzheimer's Disease Cholesterol-Lowering Treatment
ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation

ASPREE: Aspirin in Reducing Events in the Elderly

ARIC: Atherosclerosis Risk in Community

ACCORD-MIND: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes - Memory in Diabetes.

ACT: Adult Changes in Thought study

CAIDE: Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Incidence of Dementia

CARDIA: Coronary Artery Risk Development in Young study

CLAPS trial: Cholesterol Lowering Agent to Slow Progression of Alzheimer's Disease

CHS: Cardiovascular Health Study

CARISMA-COG: Caracterización y Análisis del Riesgo en Individuos con Síndrome Metabólico en la Argentina-Cognición

CASCADE: Cardiovascular Determinants of Dementia

3C-Dijon MRI: Three-City-Dijon Magnetic Resonance Imaging

DSM-IV/V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EPICA: Estudio sobre la Prevalencia de depresión en pacientes con enfermedad cardiovascular

ELSA: English Longitudinal Study of Ageing

FINMONICA: North Karelia project and Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease study

HAAS: Honolulu-Asian Aging Study

HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation

HRS: Health and Retirement Study

HY VET-COG: Hypertension in the Very Elderly Trial-Cognition

INFINITY: Effects of Intensive vs Standard Ambulatory Blood Pressure Control on Cerebrovascular Outcomes in Older People

LEADe trial: Lipitor's Effect in Alzheimer Dementia-LEADe

MAS: Sydney Memory and Aging Study

NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey
PREVENTABLE: Pragmatic Evaluation of Events and Benefits of Lipid Lowering in Older Adults

PRESERVE: Randomized Trial of Intensive Versus Standard

Blood Pressure Control in Small Vessel Disease

PRoFESS: Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes.

PROGRESS MRI: Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study - Magnetic Resonance Imaging sub-study.

Pre-DIVA: Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care.

SALSA: Sacramento Area Latino Study on Aging

SCOPE: Study on Cognition and Prognosis in the Elderly.

SHEP: Systolic Hypertension in the Elderly Program

SONIC: Septuagenarians, Octogenarians, Nonagenarians Investigation on Creativity and Cognition

SPRINT-MIND: Systolic Blood Pressure Intervention Trial - Memory and Cognition in Decreased Hypertension

Syst-Eur: Systolic Hypertension in Europe Trial

UPBEAT: Understanding the Prognostic Benefits of Exercise and Antidepressant Therapy

ABREVIATURAS DE ENTIDADES CIENTÍFICAS

AHA: American Heart Association

ASA: American Stroke Association

AAP: Asociación Argentina de Psiquiatría

ACC: American College of Cardiology

ADI: Alzheimer's Diseases International

EHRA: European Heart Rhythm Association

ESH: European Society of Hypertension

ESC: European Society of Cardiology

EuGMS: European Geriatric Medicine Society

FAC: Federación Argentina de Cardiología

FHS: Framingham Heart Study

ICBA: Instituto Cardiovascular de Buenos Aires

JNC: Joint National Committee

LASH: Latin American Society of Hypertension

NHBP: National High Blood Pressure

NHLBI: National Heart, Lung and Blood Institute

PNAz: Programa Nacional de Alzheimer

RFCC: Red Federal Corazón-Cerebro

SAC: Sociedad Argentina de Cardiología

SAHA: Sociedad Argentina de Hipertensión arterial

WGH&B: Working Group Hypertension and Brain

WHF: World Heart Federation

Mensajes destacados del documento.

El cerebro es el OB más afectado por la HTA (50% de los hipertensos y 30% de aquellos sin compromiso cardíaco ni renal). Su inclusión en la evaluación del paciente hipertenso mejora la estratificación del riesgo vascular global.

La HTA es el principal FR vascular, potencialmente modificable, para desarrollar DC, demencia o EA, independiente de la presencia de ACV y con especial impacto en la edad media de la vida.

La HTA es el principal FR para desarrollar EPV (LSB). El daño vascular del cerebro permanece silente al menos durante una década. La condición del paciente hipertenso frente al tratamiento AH (controlados vs. no-controlados) condiciona la carga, la trayectoria, variabilidad de la PA y se asocia con la progresión de las LSB. El DC es un "biomarcador" (subrogado) del daño vascular del cerebro mediado por la HTA.

El daño vascular del cerebro mediado por la HTA puede expresarse con un fenotipo vascular (ACV), cognitivo (DC, demencia) o conductual (DIT).

Los dominios cognitivos más afectados (funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento y memoria semántica), resultan de la desconexión de circuitos cortico-subcorticales.

Los episodios de hipotensión arterial -especialmente en los adultos mayores-, son predictores de demencia en hipertensos previos y triplica el riesgo de demencia.

La evaluación cognitiva debe ser incluida en forma rutinaria en todo paciente hipertenso. La RM no es recomendada como método de tamizado, salvo en pacientes con daño neurológico y/o DC confirmado. El test del reloj ha demostrado ser una herramienta efectiva para detectar déficits cognitivos en la práctica clínica de rutina.

Los fármacos AH, en especial los ARA II, BCC y tiazidas, las estatinas y el ejercicio físico han demostrado tener efectos neuro protectores previniendo el DC, disminuyendo el riesgo de demencia y mejorando, en algunos casos, la función cognitiva.

OB: órgano blanco; **EA:** enfermedad de Alzheimer; **ACV:** ataque vasculocerebral; **DC:** deterioro cognitivo; **LSB:** lesiones de sustancia blanca; **FR:** factores de riesgo; **EPV:** enfermedad de pequeños vasos; **DIT:** depresión de inicio tardío; **RM:** resonancia magnética; **ARA II:** antagonista receptor de angiotensina; **BCC:** bloqueante canales de calcio.

INTRODUCCIÓN

Desde que la hipertensión arterial (HTA) dejó de ser un signo y fue reconocida como una enfermedad arterial multifactorial que debía ser controlada, el objetivo del tratamiento fue dirigido a prevenir el ataque cerebrovascular (ACV)¹. En la década de los 50, dos publicaciones nacidas en centros de neurología y psiquiatría dieron cuenta que los pacientes hipertensos sin compromiso cerebral presentaban las mismas alteraciones cognitivas que pacientes con daño cerebral orgánico, en especial en áreas cognitivas vinculadas a las funciones ejecutivas (FE) y a la velocidad de procesamiento^{2,3}. De esta manera, comenzaba a aventurarse la hi-

pótesis por la cual la presión arterial (PA) elevada, por sí misma, podía dañar el cerebro del paciente hipertenso y comprometer la función cognitiva independiente de la presencia de un ACV. Pero lo cierto era que, existía una frontera bien demarcada entre ambas especialidades, tanto los neurólogos y psiquiatras desestimaban el corazón como los cardiólogos el cerebro. Sin embargo, el conocimiento avanzó y la HTA es considerada hoy día el principal factor de riesgo (FR), potencialmente modificable, que contribuye al riesgo de deterioro cognitivo (DC) y demencia. La intención de esta breve introducción es destacar los principales trabajos científicos en los últimos 50 años que contribuyeron a

que la HTA pasara de ser una patología arterial dentro del espectro cardiovascular a convertirse en el principal FR cuyo control podría disminuir la prevalencia de demencia.

Una búsqueda en PubMed/Medline combinando las palabras en idioma inglés: "hypertension and dementia", arroja como resultado más de 7000 artículos relacionados con el tema, con un aumento exponencial desde la década de los 90. Este notorio crecimiento da cuenta del vínculo entre la patología cardiovascular (HTA) y la elevada prevalencia de demencia en el mundo. Pero, si se observa en detalle las publicaciones, se pueden resaltar algunas entre todas que han marcado hitos en la investigación sobre los vínculos entre la HTA y la enfermedad cognitiva. La primera en destacarse, considerado el trabajo pionero en el tema, fue la publicación de F. Wilkie y C. Eisdorfer en 1971 en la revista *Science*⁴. El Duke University Longitudinal Study of Hypertension, incluyó 202 pacientes hipertensos que fueron seguidos durante un período de 10 años. Sus autores concluyeron que, los hipertensos en estadio 2 (cabe mencionar que el corte que demarca los estadios de la HTA era superior a los fijados en la actualidad), mostraban una declinación cognitiva a través del tiempo. En la discusión, los autores consideraron que los hallazgos cognitivos no podían ser solo atribuidos a los efectos del envejecimiento y consideraron la posibilidad que el daño vascular del cerebro fuese el nexo patológico entre la PA elevada y el déficit cognitivo. En sus propias palabras: "... No obstante estos hallazgos, se ha puesto relativamente poca atención a los efectos conductuales a largo plazo asociados con los desórdenes hipertensivos".

Desde la publicación de la Duke University pasaron 20 años, para poder destacar 3 estudios fundamentales. El primero, el Framingham Heart Study (FHS). Si bien en su primera publicación en 1987, su autora M. Farmer, no observó asociación entre la HTA y el rendimiento cognitivo, en la siguiente de 1993, Elias M., al mejorar el modo de seguimiento de la cohorte y algunos aspectos del protocolo, se pudo demostrar en forma fehaciente, la relación inversa entre la HTA no tratada y el deterioro de las funciones cognitivas^{5,6}. El segundo fue el Longitudinal Population Study of 70-years olds, dirigido por Igmarr Skoog del Departamento de Psiquiatría del Hospital Sahlgrenska en Gotemburgo, Suecia. Los resultados, publicados en la revista *Lancet* en 1996, concluyeron que: 1) la HTA precedía en 15 años o más el comienzo de la demencia, 2) la declinación de la PA era un indicador y predictor del inicio de la demencia, 3) el volumen de lesiones de sustancia blanca (LSB) debidas a la enfermedad vascular del cerebro incrementan el riesgo de demencia, y 4) la demencia tipo Alzheimer (EA) y no la demencia tipo vascular (DVa), fue la forma más común de demencia entre los pacientes hipertensos². El tercero en importancia fue el estudio de la cohorte de asiáticos-americanos (estudio HAAS), dirigido por Launer I., en el cual quedó demostrado que la HTA en la edad media de la vida incrementaba el riesgo de demencia (EA y DVa) en edades más avanzadas (20 años después)^{8,9}. Iguales conclusiones fueron alcanzadas también por el estudio FINMONICA (Departamento de Neurología y Neurociencias, Universidad de Kuopio, Finlandia), en el cual su autora, Kivipelto M., concluía: "la presión arterial sistólica elevada y las altas concentraciones séricas de colesterol en la edad media de la vida incrementan el riesgo de enfermedad

de Alzheimer en etapas avanzadas de la vida"¹⁰. Todos, en conjunto, confirmaban que: la PA elevada en la edad media de la vida era un "FR" para desarrollar DC, demencia y EA independiente de la presencia de ACV.

La lista de artículos publicados con evidencia sólida continuó creciendo y todos coincidían en la existencia del vínculo entre la PA elevada y el estatus cognitivo, siendo las FE el principal dominio comprometido^{11,12}. Pero sin dudas, el trabajo seminal que demostró la contribución vascular al desarrollo de la demencia fue el denominado "Estudio de las Monjas"¹³. Su mentor, el Dr. Snowdon D., de la Universidad de Kentucky, decidió estudiar y seguir a las monjas católicas radicadas en el convento Good Consell Hill en Mankato, Minnesota. Este grupo de hermanas religiosas reunía características especiales, vivían en el mismo sitio, todas dedicaban su labor a la educación (por lo cual el nivel de educación era muy elevado), todas tenían el mismo régimen de vida en cuanto a sus costumbres y alimentación y todas resultaron ser muy longevas. El estudio contemplaba la evaluación clínica y cognitiva en forma periódica hasta el fallecimiento de las participantes y su posterior autopsia cerebral. El estudio demandó la realización de 678 autopsias de cerebros, que aun en la actualidad, junto a los registros clínicos siguen brindando información científica de relevancia. Los primeros resultados fueron publicados en la revista *JAMA* (1997), cuyas conclusiones cambiarían la forma de pensar sobre las demencias. En primer término, observó que todos los cerebros de las monjas presentaban criterios anatómo-patológicos compatibles con la EA (acúmulos de proteína beta-amiloide (A β) extra cerebral), en segundo lugar, comprobó que la educación (reserva cognitiva) era un factor protector contra el DC y la demencia y finalmente, confirmó que el DC o demencia solo expresaban su forma clínica si los cambios neurodegenerativos se asociaban con enfermedad vascular del cerebro (infartos lacunares). La estricta división entre demencia neurodegenerativa versus demencia vascular (DVa) se transformaba en un espectro con mayor o menor participación del componente degenerativo (EA) o del componente vascular (DVa), constituyendo en su mayoría formas mixtas de demencia. Quedaba confirmado que el daño vascular del cerebro podía anticipar, precipitar e incluso modificar la evolución de la enfermedad cognitiva.

En la misma época, fue realizado el estudio Syst-Eur, en el contexto del Vascular Dementia Project, cuyo objetivo fue demostrar que el tratamiento antihipertensivo (AH) con fármacos podría reducir la incidencia de DVa en Europa¹⁴. El ensayo fue interrumpido a los 2 años en forma prematura por razones éticas, dado las significativas diferencias observadas en el grupo de pacientes hipertensos tratados. Su autora Forette F., publicó sus resultados en la revista *Lancet* en 1998, concluyendo, en forma irrefutable, que el tratamiento y control de la PA reducía el riesgo de demencia en 50%, cifra que ascendió al 55% en la fase abierta del estudio. Además, confirmaba que la mayoría de los casos de demencia diagnosticados fueron EA (41/64 casos, 64%) y no DVa como fuera esperable, resultado coincidentes con el estudio de Skoog (10/18 casos, 55%), Launer (24/38 casos, 63%) y Kivipelto (48/57 casos, 84%)^{7,8,9,10}.

Diez años después, en 2009, Thomas Obisesan, analizando los datos de personas >60 años incluidos en NHANES III, informó

que, conforme aumenta la PA a través de la vida (promedio 2 mmHg por cada quinquenio de vida hasta los 80 años), se observa una caída equivalente en el rendimiento cognitivo y que está asociado al tratamiento, siendo mayor en los individuos no-tratados que en aquellos tratados y controlados¹⁵. Así, la evidencia científica, demostraba que el daño vascular del cerebro mediado por la HTA determina la expresión clínica del DC o demencia, que la EA es la forma más prevalente de demencia entre los pacientes hipertensos y finalmente, la condición del paciente frente al tratamiento AH condiciona la progresión de las LSB y el compromiso cognitivo.

A partir de 2010, la ADI en conjunto con sociedades afines de neurología y psiquiatría, alertaban sobre la alta prevalencia de demencias en el mundo y su crecimiento exponencial proyectado. En el reporte anual del 2014, su responsable el profesor Prince M. decía: “Hay evidencias de varios estudios que la incidencia de demencia está disminuyendo en países de altos ingresos, debido a mejoras en la educación y la salud cardiovascular. Necesitamos hacer todo lo que podamos para continuar este camino”¹⁶. Los factores de riesgo vascular (FR) y la HTA en particular se convertían en los blancos terapéuticos para prevenir las demencias y disminuir su prevalencia. Las sociedades científicas haciendo eco de la evidencia médica publican diversos consensos y declaraciones sobre el papel de la enfermedad vascular y la HTA en la expresión clínica del DC y las demencias (Gorelick P.B., 2011, Iadecola C., 2016, Livingston G., 2024)^{17,18,19}. Se crea un nuevo espacio conceptual denominado medicina Corazón-Cerebro y *pari passu* nacen centros dedicados a su estudio tales como el Heart and Brain Institute de la Cleveland Clinic, Ohio, USA y el Heart-Brain Clinic en la Mayo Clinic y sobre la base del concepto del Heart team nace el Heart & Brain Team. En 2010, el presidente de la AHA, Sacco R. decía: “Nuevos estudios demuestran que los factores de riesgo que causan enfermedad cardíaca y cerebral (stroke), tales como la inactividad física y la obesidad, también pueden contribuir a la demencia, la enfermedad de Alzheimer, la pérdida de memoria y la disfunción cognitiva”. En 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS), con la adhesión activa de la WHF, AHA y ADI, reunidos en Ginebra, acuerdan integrar los conceptos de demencia y enfermedad cardiovascular y aproximar estrategias conjuntas para alcanzar las metas del Programa 25 por 25 (disminuir 25% mortalidad para el 2025 a través del control de los factores de riesgo)^{20,21}. Para el 2025, los objetivos no alcanzaron sus metas. La prevalencia de HTA no se redujo y continuó siendo el FR con mayor impacto sobre la mortalidad. Sin embargo, el resultado destacado fue la disparidad en los objetivos por regiones. En tanto, regiones de ingresos altos - junto con algunos sectores de América Latina y el Caribe-, han estado más cerca de alcanzar la meta de reducción del 25%, los países de ingresos bajos y medios enfrentan una carga creciente debido al acceso limitado a los sistemas de salud y tratamientos. Es así como, la AHA ha centrado los esfuerzos en mejorar la “equidad de la salud”, como objetivo de su programa “Meta de impacto 2030”²². De esta forma, las disciplinas no quedan estancas y encerradas en sus propias fronteras y permiten que el conocimiento transite en forma desafiante el límite. La cardiología, la clínica médica, la psicología, la psiquiatría, la

neurología y otras tantas especialidades se integran, en ese espacio hasta hoy desierto, que la medicina Corazón-Cerebro viene a ocupar.

Esta breve introducción permite comprender la evolución de la evidencia por la cual, la HTA se posiciona como un FR, potencialmente modificable, para el desarrollo de DC y demencia. Asimismo, subraya cómo la detección temprana y el tratamiento AH oportuno pueden transformar el pronóstico cognitivo del paciente, sentando las bases para profundizar en la interacción corazón-cerebro, un área crítica de la medicina moderna. En las próximas páginas de este documento se desarrollará todo el contenido científico y la experiencia de casi 30 años de trabajo en este laberinto científico. Se pondrá, sin mostrar vanidad alguna, énfasis en nuestra experiencia local porque entendemos la importancia de comprender nuestra realidad cuando ejercemos la medicina. Se ha querido utilizar la forma narrativa en su redacción, considerando que es más amable para la incorporación del conocimiento. Esperamos que este documento sea de utilidad para empezar y continuar el cuidado del cerebro de los pacientes hipertensos.

1. EL CEREBRO. EL ÓRGANO BLANCO MÁS AFECTADO POR LA HIPERTENSIÓN

Desde que la HTA dejó de verse como “un importante mecanismo de compensación que no debe alterarse, ...” (Dr. Paul Dudley White, 1937), los médicos y los cardiólogos en particular, entendieron que la PA elevada dañaba órganos vitales que debían protegerse²³. Los pacientes con HTA sufrían ACV, insuficiencia cardíaca y/o renal y fallecían a causa de ello. De manera que, a partir de la segunda mitad del siglo XX se inició una carrera científica, que continúa en la actualidad, para descubrir y desarrollar fármacos que pudieran controlar la PA elevada y evitaran el “daño en órganos blanco” (DOB). Los beneficios del tratamiento AH fueron evidentes en forma inmediata: disminución de la mortalidad por ACV, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca, efectos que fueron evidentes incluso en pacientes con DOB establecido. El concepto de DOB fue incluido en forma explícita por primera vez en la guía del JNC II, publicada como un informe de la NHBPEP de los Estados Unidos en 1980 y de manera formal en el JNC IV en 1988²⁴. El objetivo de evaluar los OB, era conocer la extensión del daño cardiovascular, renal y cerebral en pacientes con HTA y así poder estratificar el riesgo cardio y cerebrovascular. Primero el electrocardiograma y luego la ultrasonografía cardíaca sirvieron para detectar el compromiso subclínico cardíaco, evaluar el índice de la masa ventricular izquierda, la hipertrofia ventricular, la relajación diastólica, etc. En tanto los valores plasmáticos de creatinina (así como el cálculo estimado del filtrado glomerular) y la detección de microalbuminuria fueron utilizados para detectar el daño renal en sus etapas iniciales. Sin embargo, las herramientas tecnológicas disponibles (tomografía axial computada o resonancia magnética (RM) de cerebro), ni los estudios cognitivos son utilizados en forma rutinaria para detectar el compromiso subclínico cerebral. El daño de un OB, por sí solo, clasifica al paciente hipertenso con alto riesgo y debería condicionar el modo de su tratamiento. En un artículo de opinión, que publicamos en 2016, decíamos: “...a pesar de que, más del 30% de los pacientes hipertensos tienen daño vascular silente en el cerebro,

éste es un OB olvidado en la evaluación y estratificación de riesgo en los pacientes con hipertensión arterial”, el cerebro es un órgano que no miramos²⁵. Son escasos los estudios que dan cuenta sobre la prevalencia del daño cerebral en pacientes hipertensos. Uiterwijk y col., utilizando RM, observaron compromiso cerebral en el 45% de los hipertensos, hallazgo que fuera correlacionando con el desarrollo de DC en un seguimiento de 9 años y el FHS (Vasan R.S. y col.), en una muestra de 7898 participantes demostraron, también utilizando RM, DOB cerebral en el 20% de los hipertensos, prevalencia que variaba en un rango entre el 20% y 50% acorde a los estadios de la HTA (severidad), definidos por las guías internacionales^{26,27}. Con anterioridad, en 2009, León H. Henskens y col. (Universidad de Maastricht, Países Bajos), publicaron un artículo en el que demostraron que la inclusión del cerebro en la evaluación del paciente hipertenso “redefine” la estratificación del riesgo²⁸. Ellos estudiaron 192 pacientes hipertensos utilizando: ecocardiografía cardíaca bidimensional y Doppler para determinar el índice de masa ventricular izquierda (IMVI) ajustado a la superficie corporal como herramienta para evaluar el compromiso cardíaco, la presencia de microalbuminuria y el clearance de creatinina calculado (ecuación de Cockcroft–Gault) a partir de la creatinina plasmática para evaluar la función renal y finalmente la RM de cerebro para cuantificar las lesiones de sustancia blanca (LSB), utilizando la escala visual de Fazekas²⁹. Los autores concluyeron que: el cerebro estaba afectado en el 44% de la muestra, en el 58% de los hipertensos que presentaban daño renal, cardíaco o ambos y en el 35% de aquellos sin daño cardiorenal. Demostraban así que, el cerebro era el OB más afectado por la HT recomendando su inclusión en la evaluación sistemática del paciente hipertenso. En 2023, nuestro grupo realizó un estudio multicéntrico (4 centros de Argentina y un centro en Uruguay), que enroló 441 participantes hipertensos alcanzando resultados similares, con la salvedad hecha que reemplazamos la RM de cerebro (dado su baja factibilidad económica y logística, como método de tamizado), por la “test del reloj” (TDR), entendiendo la disfunción cognitiva como subrogado del daño cerebral mediado por la hipertensión. En esta investigación, publicada en *Arterial Research Journal*, el TDR fue anormal en el 38% de la muestra, en 47.2% de los pacientes con daño cardiorenal y en el 30.7% de los hipertensos sin compromiso cardíaco ni renal³⁰. Así, se pudo demostrar que, utilizando un test cognitivo simple (TDR), de muy bajo costo y alta disponibilidad, los resultados eran similares. A su vez, el TDR no solo fue útil para identificar el daño vascular del cerebro mediado por la HT (DOB) sino que permite el seguimiento longitudinal de los pacientes en la práctica clínica asistencial. En 2024, habíamos publicado otro estudio en el cual analizábamos como la “carga” de LSB (escala de Fazekas) se asociaba en forma inversa con el puntaje del TDR (expresión clínica), con la atrofia subcortical e hipocampal³¹. Así, el estatus cognitivo, se convierte en un “biomarcador” temprano de daño cerebral preclínico y en un subrogado del daño vascular del cerebro mediado por la HTA, pudiendo ser identificado en la evaluación rutinaria de todos los pacientes hipertensos, especialmente en la edad media de la vida e incluso en etapas más tempranas. Nuestros resultados, coincidían con los informados de manera precedente por la cohorte de Rotterdam, el FHS y otros

tantos artículos y revisiones sistemáticas, en las cuales sus autores comunicaron la asociación entre las LSB con el compromiso cognitivo, en especial en dominios dependientes de la indemnidad de los circuitos que involucran el lóbulo frontal y el lóbulo temporal medial. Los mismos déficits cognitivos que nosotros detectamos cuando utilizamos el TDR^{32,33,34,35,36}. Todas estas investigaciones dan cuenta que el cerebro es el OB más comprometido en los pacientes hipertensos, que el daño vascular cerebral depende de la severidad de la HTA y su progresión del tratamiento AH y control de la presión sanguínea. Finalmente, cabe destacar que, existe una clara relación entre la expresión clínica (DC) y la carga de LSB (daño vascular del cerebro) mediada por la HTA. En conclusión, se puede confirmar que, el cerebro es el OB más afectado por la HTA y como tal debe ser incluido en la evaluación de todo paciente hipertenso para estratificar en forma correcta su riesgo cardio y cerebrovascular.

2. EL CEREBRO EN LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO VASCULAR

Es evidente entonces, que existe un grupo de pacientes hipertensos con daño cerebral preclínico, silente que no son identificados, lo que provoca que su riesgo cardio y cerebro vascular sean subestimados. Este punto es de extrema importancia, habida cuenta que, las guías nacionales, latino americanas y europeas sobre el diagnóstico, tratamiento y manejo de la HTA, consideran que el DOB subclínico es un marcador de riesgo cardiovascular alto^{37,38,39,40,41,42,43}. De manera tal que, si el cerebro no es incluido en la evaluación de los pacientes con HTA, aquellos pacientes sin daño cardíaco y/o renal, pero con daño preclínico cerebral (LSB y/o DC), serán erróneamente estratificados como hipertensos de bajo riesgo⁴⁴.

La guía de la ESH 2023, entre sus novedades, respecto a la anterior edición de 2018, refuerza el concepto del cerebro como el OB más afectado por la HTA (44%), comparado con el compromiso cardíaco (21%) o el compromiso renal (26%)^{37,38}. A su vez, recomienda el uso de la RM de cerebro, como método para detectar el compromiso de OB solo en aquellos pacientes con síntomas neurológicos o pérdida de la memoria (clase II b, nivel C), menciona como alternativa el uso de test cognitivos en adultos mayores, enfatiza la importancia de las LSB como causa de ACV, DC y demencia y agrega una recomendación sobre la importancia del tratamiento AH en la prevención del DC y su progresión a demencia³⁸. La guía de la ESC 2024, hace hincapié en que las lesiones neurodegenerativas y microvasculares subclínicas y/o los infartos lacunares, debidos a la enfermedad de pequeños vasos del cerebro (EPV), son indicadores de daño cerebral mediado por la HTA y como, el daño isquémico progresivo de la SB en el tiempo resulta en declinación cognitiva y progresión a DVa³⁹. Confirma a su vez, que la HTA en la edad media de la vida incrementa el riesgo relativo de DC entre el 7-13% y de demencia entre 20-54%. Finalmente, basados en la evidencia de estudios epidemiológicos y metaanálisis, concluyen que, el tratamiento de la HTA representa la estrategia clave para reducir la carga global de DC y demencia a nivel poblacional. Sin embargo, no hay recomendaciones para incluir al cerebro en la evaluación del paciente hipertenso ni se menciona algún método para detectar daño cerebral mediado por la HTA (tales como la RM y/o los test cognitivos)³⁹.

La guía norteamericana AHA 2025, si bien incluye al cerebro entre los OB de la HTA junto con el corazón, el sistema vascular, los riñones y la retina no hace mención sobre la necesidad de evaluar su compromiso⁴⁰. Sí considera la HTA como un FR prevalente y modificable que afecta la memoria, funciones cognitivas y conductuales y remarca la importancia del tratamiento AH para disminuir la carga de LSB y la prevalencia tanto de EA como de las demencias relacionadas⁴⁰. Resulta paradójico que, pese a que la HTA impacta con fuerza en jóvenes y adultos jóvenes, ninguna de las tres guías recomienda formalmente el tamizaje cognitivo ni la búsqueda de daño cerebral temprano. No obstante, las tres coinciden en reconocer en forma explícita que el tratamiento AH es una estrategia fundamental para reducir el riesgo de DC, demencia y enfermedad cerebrovascular.

En tanto en la guía LASH 2024, la guía nacional 2025 (Consenso Argentino de Hipertensión) y la guía Latinoamericana 2026 sobre HTA, enfermedad cardio-renal y alteraciones metabólicas, en las cuales hemos sido invitados para participar en su redacción, el cerebro ocupa un lugar destacado^{41,42,43}. Ambas guías, consideran que la HTA es el principal FRV potencialmente modificable y destaca que la tercera parte de los hipertensos presentan compromiso cerebral preclínico sin presentar daño cardíaco y/o renal, por lo cual, recomiendan la inclusión del cerebro en la evaluación del paciente hipertenso para mejorar la estratificación del riesgo y la utilización de test cognitivos (TDR u otro test que evalúe las FE) en todo paciente hipertenso con o sin síntomas cognitivos a partir de la edad media de la vida, reservando el uso de la RM de cerebro en pacientes con síntomas neurológicos, ACV previo o compromiso cognitivo confirmado (nivel de evidencia II B). Finalmente, con mayor nivel de evidencia II A, reconoce como el tratamiento AH y el control estricto de la presión arterial (PA < 130/80 mm Hg) en la edad media de la vida, reduce la incidencia -no solo de ACV-, sino también de demencia, incluido el grupo de pacientes muy mayores (≥ 85 años) con fragilidad asociada, teniendo en cuenta en este caso la personalización del tratamiento. Al tiempo que, enfatiza como los cambios en el estilo de vida (reducción de peso, actividad física y dieta) reducen el riesgo de demencia.

Por último, reforzando aún más la importancia de incluir al cerebro en la evaluación del paciente hipertenso, en 2021, tuvimos la oportunidad de redactar en forma conjunta con el WGH&B de la ESH y la European Society of Geriatric Medicine (EuGMS), un documento publicado en *Journal of Hypertension*, en el cual establecemos la necesidad de incorporar, en forma rutinaria, la evaluación cognitiva en el paciente hipertenso, ya que el DC debe ser considerado una forma de DOB, enfatizando a su vez, el uso de herramientas de tamizaje tales como el Mini-Cog o MoCA (ambos test incluyen dentro de sus pruebas al TDR), en atención primaria para detectar el DC de manera temprana y personalizar el tratamiento antihipertensivo, previniendo así complicaciones y mejorando la adherencia^{44,45}.

En resumen, los trastornos cognitivos son la consecuencia de cambios en la estructura y función cerebral que afectan diferentes dominios tales como las FE y la memoria. La evaluación del compromiso cerebro-cognitivo debe equipararse a la de otros órganos blanco en la hipertensión arterial. Por lo tanto, su inclu-

sión sistemática en la práctica asistencial es imperativa para una valoración integral del paciente⁴⁶.

3. HIPERTENSION ARTERIAL COMO FACTOR DE RIESGO PARA LA ENFERMEDAD COGNITIVA

El índice de envejecimiento en las poblaciones es elevado y continua en aumento conforme aumenta la expectativa de vida⁴⁷. La reducción de la morbimortalidad por enfermedades cardio y cerebrovasculares constituyen su principal determinante. Según el censo 2022, en Argentina, la expectativa de vida global es de 75.5 años (mujeres 82 años, hombres 75 años)⁴⁷. Dado que la edad es considerada el principal FR para desarrollar demencia, la salud cognitiva se transforma en una prioridad de la salud pública. Distintas investigaciones en la Argentina informan una prevalencia de DC entre el 16% al 23%^{48,49,50}. Su presencia aumenta 6 veces el riesgo de desarrollar demencia. La demencia es un síndrome definido por un DC lo suficientemente grave para comprometer la autonomía funcional del paciente. Su principal etiología es la EA (60-70%), seguida en frecuencia por la DVa (15%)⁵⁰. En la actualidad 55 millones de personas en el mundo viven con demencia y se proyecta que este número se triplique para el año 2050 (139 millones)^{51,52}. De acuerdo con el Global Burden Diseases study la EA y otras demencias ocupan el quinto lugar como causa de discapacidad, dependencia y mortalidad⁵³. La prevalencia de demencia en el mundo se estima entre el 5.6% al 7.6%⁴⁹. En la Argentina, los estudios existentes, informan una prevalencia de promedio en 12.2% mayores de 65 años, es decir 600 mil personas viven con demencia^{51,54,55,56}. Sin embargo, frente a este contexto, existen algunas intervenciones que pueden modificar esta realidad y entre ellas, el tratamiento y control de la HTA en forma conjunta con el abordaje de otros FR, cobra singular relevancia, ya que podrían ser la clave para retrasar el comienzo, ralentizar la progresión y evitar las consecuencias de las demencias⁵⁷.

Para comprender la importancia de intervenir sobre estos factores modificables (HTA), es preciso remitirse a los hitos de la neuro-epidemiología. En 1997, Snodow D, publicó los primeros datos del Estudio de las Monjas iniciado en 1986, una de las investigaciones longitudinales más relevantes sobre el envejecimiento, el daño vascular del cerebro y la EA⁵⁸. Tres fueron las conclusiones relevantes: 1) los criterios anatomopatológicos para EA, presentes en todos los cerebros examinados, son condición necesaria pero no suficiente para desarrollar demencia, 2) el déficit cognitivo se expresa en forma clínica solo cuando los cambios degenerativos se acompañaban de infartos en los ganglios basales, en el tálamo o la SB profunda, y 3) la "reserva cognitiva" (determinada por el alto nivel educativo) fue un elemento protector en el desarrollo del DC y demencia. Cabe agregar que, aquellas hermanas que a sus 20 años (al ingresar al convento), habían redactado sus antecedentes y aspiraciones con un lenguaje complejo y expresando emociones positivas, presentaron, décadas después menor riesgo de desarrollar EA. Es así como, la combinación de patología vascular y neurodegenerativa determinan la expresión clínica de la enfermedad cognitiva. Veinte años después de esta publicación seminal, investigadores de la Universidad de Washington estudiaron 405 autopsias cerebrales perteneciente al estudio ACT y confirmaron las observaciones de

Snowdon⁵⁹. Luego de agrupar cada autopsia cerebral de acuerdo con la condición cognitiva que el individuo presentaba en vida (alto rendimiento cognitivo, bajo rendimiento cognitivo, demencia temprana y demencia avanzada), observaron que, en tanto el componente degenerativo permanecía constante en los 4 grupos (criterios de EA entre 97%-100% y cuerpos de Lewy entre 12%-20%), el componente vascular variaba de acuerdo con la severidad de la enfermedad cognitiva, 32% en el grupo con alto rendimiento cognitivo y 64% en el grupo de demencia avanzada. Estos resultados demuestran un entorno complejo, en el cual el daño vascular agrava el componente neurodegenerativo y condiciona la expresión clínica de la demencia. Sobre estas bases, distintas sociedades científicas han tomado posición sobre el papel de la enfermedad vascular (y en especial la HTA) en el DC, la demencia y la EA. A través de reportes o declaraciones han remarcado la importancia de considerar a la HTA como el “principal factor de riesgo vascular”, potencialmente modificable, con especial impacto en la edad media de la vida. En la declaración publicada en forma conjunta entre la AHA y la ASA, se destaca la contribución de la enfermedad vascular al desarrollo de DC y demencia, recomendando un abordaje “transdisciplinario, traslacional y transaccional” para profundizar el estudio de la “compleja interacción entre las patologías vasculares y de la enfermedad de Alzheimer”, y pone de relieve la necesidad de controlar en forma intensiva “los factores de riesgo vascular en grupos de alto riesgo”¹⁷. En otra declaración de la AHA, su director Iadecola C., afirma que, si bien no hay suficientes estudios para formular una recomendación basada en la evidencia, “...la evidencia sí es sólida y suficiente, para confirmar la influencia deletérea de la hipertensión en la edad media de la vida, la cual, a través del daño de las estructuras vasculares del cerebro, promueve la disfunción cognitiva y exacerba la patología de la EA”¹⁸.

En coincidencia, con las sociedades cardiológicas, el reporte de ADI del 2014, también enfatiza la importancia del control de los FRV modificables para disminuir la prevalencia de la demencia⁶⁰. Estos dossiers, provenientes de sociedades con temáticas distintas (cardiológica, neurológica y/o psiquiátrica), confluyen en el más reciente informe de la Lancet Commission, un grupo de expertos multidisciplinarios convocados por la revista médica The Lancet para revisar la evidencia médica sobre temas de salud, entre los cuales abordaron la “prevención, intervención y cuidado de la demencia”, publicado en 2024¹⁹. En este informe, el tercero (anteriores 2017 y 2020), Livingston G. y col., informaron la existencia de 14 FR (dos factores de riesgo más que en el informe del 2020), cuya combinación podría explicar el 45% de las demencias. Asimismo, destacan el riesgo atribuible a cada factor de riesgo (FR) y su periodo de impacto, sugiriendo intervenciones que podrían prevenir o retrasar la expresión clínica del DC. La implementación de estas medidas en etapas específicas de la vida reduciría significativamente la prevalencia de la demencia. Entre ellas, la HTA es considerada un FR, con impacto en la edad media de la vida y una fracción de riesgo atribuible a la población (FAP) de 2%. Es importante destacar que, según el Consenso Argentino de Demencias, en los estudios locales la HTA conlleva la más alta FAP (9,3%)⁵⁰. Ahora, si se está en condiciones de sumar a la ecuación otros FR que impactan en

igual período, comorbilidades presentes en forma habitual en los pacientes hipertensos, tales como la diabetes (DM), la hipercolesterolemia o la obesidad y controlarlos, se estaría no solo previniendo la enfermedad cardiovascular, sino también, el DC y la demencia. Sin la intención de redundar en investigaciones con similares conclusiones, cabe destacar que tanto el Australian Health Survey, como el reporte de la National Academy of Science of the United States, coinciden en remarcar que, el manejo de la PA en forma conjunta con la promoción de la actividad física y la cesación tabáquica, son las 3 medidas más prometedoras para prevenir las demencias^{61,62}. En síntesis, el control de la HTA, en forma conjunta con sus comorbilidades, se transforman en una herramienta que podría controlar el crecimiento epidémico proyectado para las demencias.

4. HIPERTENSIÓN A LO LARGO DEL TIEMPO. CARGA, TRAYECTORIA, HIPOTENSIÓN Y VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La HTA esencial es una enfermedad incurable, pero tiene tratamiento. Su comportamiento dinámico en el tiempo (carga hipertensiva), condiciona su trayectoria y progresión, y es la exposición acumulada a la PA elevada por largos períodos de tiempo que resulta en daño de los OB. Por tal motivo, el diagnóstico temprano, así como un adecuado tratamiento y control de la PA podrían evitar estas complicaciones. La carga hipertensiva (área bajo la curva presión/tiempo), resulta del promedio de la PA (sistólica, diastólica o presión de pulso) entre dos visitas multiplicado por el tiempo transcurrido entre ella.

$$\text{Carga hipertensiva} = \{[(PA \text{ visita1} + PA \text{ visita2}) / 2] * \text{tiempo}\}$$

En una reciente publicación del JACC, Chenglong Li y col., estudiaron el efecto acumulativo de la PA (carga) y su asociación con el DC, el riesgo de demencia y la mortalidad⁶³. Basados en los datos obtenidos de dos cohortes, correspondientes a los estudios HRS y ELSA, con un tamaño muestral de 7.566 y 9.294 participantes, respectivamente, y un seguimiento medio de 8 años, los autores concluyeron que, la carga hipertensiva acumulada se asoció, en forma independiente de otros FR, con declinación cognitiva acelerada, elevado riesgo de demencia y mayor mortalidad en adultos cognitivamente sanos ≥ 50 años. Además, identificaron una fuerte relación dosis-respuesta, a mayor carga mayor declinación. El concepto de carga hipertensiva o exposición acumulada a la PA no solo aplica para la edad media de la vida, sino que también impacta en forma negativa a edades más tempranas, incluso en la infancia. El estudio Young Finns, demostró que, la PAS por encima del percentilo 75 durante la infancia (entre 6 y 12 años) y adolescencia (entre 12 y 18 años), se asoció con peor rendimiento cognitivo en adultos jóvenes (entre 34 y 49 años), en especial en los dominios de la memoria episódica, la visuoespacialidad y el aprendizaje⁶⁴. Otros estudios han confirmado estos resultados. Yaffe K. y col., observaron después de 25 años de seguimiento, como el efecto acumulado de la PA impactó sobre el resultado de las pruebas cognitivas que evalúan la FE, el aprendizaje y la visuoespacialidad en adultos jóvenes entre 18 y 30 años⁶⁵. Por su parte, el estudio CARDIA, siguió jóvenes entre

18 y 30 años durante 30 años y observó que la carga hipertensiva sistodiastólica se asoció con deterioro de la FE y la memoria⁶⁶. En tanto, el estudio Insight 46 (estudio y seguimiento de británicos nacidos en 1946) y el estudio realizado en Leipzig (Alemania) sobre 423 adultos sanos, demostraron que la PA elevada en adultos jóvenes, incluso >120/80 mm Hg, resulta en cambios estructurales del cerebro (mayor volumen de LSB y disminución del volumen de la sustancia gris), en áreas claves tales como el hipocampo, la amígdala y los lóbulos frontales y parietales, en la edad adulta. Cambios patológicos que incrementan el riesgo de DC y demencia a largo plazo^{67,68}.

De este modo, se podrían establecer “patrones de trayectoria” de la HTA de acuerdo con la carga hipertensiva en diferentes etapas de la vida. Walker KA y col., analizaron los datos del estudio ARIC (n = 4791, 25 años de seguimiento) y definieron 3 situaciones: normotensión (PA < 140/90 mm Hg), hipertensión (PA > 140/90 mm Hg) e hipotensión (PA < 90/60 mm Hg), con las que pudieron identificar 5 patrones de trayectorias de la PA. Comparado con los pacientes normotensos durante toda su vida en quienes el riesgo de demencia fue de 31%, los participantes normotensos en la edad media e hipertensos o hipotensos en las etapas avanzadas de la vida, el riesgo de demencia se duplicaba (OR 1.99 y 2.07, respectivamente), se triplicaba en los hipertensos durante toda la vida (OR 2.83) y se cuadruplica en aquellos que siendo hipertensos en las etapas medias de la vida tenían un patrón de hipotensión de las etapas avanzadas de la vida (OR 4.26)⁶⁹. Estos hallazgos son consistentes con las observaciones de I. Skoog y col., realizadas en 1996, en la cohorte de Gotemburgo, en el cual la declinación de la PA fue mayor en los participantes que desarrollaron demencia (especialmente EA) y en aquellos con mayor carga de LSB comparados con los no dementes.

De este modo, la hipotensión, en pacientes previamente hipertensos, se convierte en predictor de riesgo de demencia⁷. Tanto la hipotensión arterial como hipotensión ortostática (HO) causan hipoperfusión cerebral especialmente en los adultos mayores, en quienes el mecanismo de autorregulación del flujo cerebral está comprometido y el flujo sanguíneo cerebral depende de la PA. Ambas condiciones han sido asociadas con lesiones estructurales del cerebro, DC y demencia. Ou YN y col., analizando 209 estudios prospectivos concluyeron que, tanto la PAS elevada, la PAD baja, como la excesiva variabilidad de la PA y la HO, todas son situaciones asociadas con riesgo aumentado de demencia⁷⁰. En el estudio de Min M y col., la HO incremento el riesgo de EA (17%) y DVa (40%). Por otra parte, la prevalencia de demencia entre los participantes con HO fue elevada (22.4%)⁷¹. En un artículo publicado en 2023 (n = 2703, seguimiento 15 años), los autores observaron que la HO aumentaba 22% el riesgo de demencia en ausencia de enfermedad cardiovascular (ECV) y 54% en presencia de ella⁷². A su vez, si se observa tal asociación desde la EA, otro metaanálisis concluyó que la HO era 2.5 veces más frecuente en pacientes con EA en comparación con las personas sanas⁷³. En el mismo año, el WGH&B de la ESH demostró, utilizando Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial (MAPA), que no todas las regiones del cerebro son afectadas de igual forma con los cambios de PA, así como la HTA se asociaba con LSB en las áreas periventriculares, la HO hacía lo propio dañando la SB de los

hemisferios cerebrales⁷⁴. Destacando que, el MAPA podría ser un método útil para detectar alteraciones en el comportamiento de la PA que pueden ser considerados biomarcadores tempranos del daño cerebral.

La variabilidad de la PA (VPA) también es considerada un FR para las enfermedades cognitivas. La PA sufre cambios inmediatos, latido a latido, que dependen de ajustes del sistema nervioso autónomo. Además de variaciones a corto plazo -dentro de las 24 horas-, relacionadas con el ritmo circadiano (día-noche), en respuesta a las actividades diarias, a estímulos emocionales o modificaciones en la conducta. Y variaciones a largo plazo, variabilidad día-a-día (VDD), variabilidad visita-a-visita (VVV), mes-a-mes o año-a-año⁷⁵. La VPA a corto plazo puede ser medida en el MAPA como el Desvío Estándar (DE) del promedio de la PAS en las 24 horas (VN < 15 mm Hg) o como la caída nocturna de la PA (dipper 10%-20%). En tanto la VPA con plazos más largos, VVV puede medirse calculando el Coeficiente de variación (CV) (VN < 10%). Todos estos parámetros han sido relacionados con progresión de las LSB y aumento del riesgo de DC, demencia o EA⁷⁶.

$$\text{Coeficiente de Variación} = (\text{DE PAS} / \text{promedio PAS}) * 100$$

Varios estudios han investigado la asociación entre la VPA y las lesiones cerebrales, las alteraciones cognitivas o el riesgo de demencia. Zhao X y col., identificaron que la VVV en hipertensos triplica la carga de LSB (OR 3.33)⁷⁷. Kario y col., demostraron que los pacientes extreme-dipper incrementan las LSB en comparación con los pacientes dipper⁷⁸. El estudio de las 3C-MRI y dos recientes metaanálisis, concluyeron que la VPA aumenta la carga de la EPV (LSB)^{79,80,81}. El estudio SONIC, demostró que la VPA día-a-día (medida en el domicilio), se relacionó con DC en sujetos entre 85-87 años⁸². El estudio ASPREE, observó en hombres > 70 años que la VVV incrementó el riesgo de DC en 36% y de demencia en 68%⁸³. Kario K. y col., estudiando adultos > 80 años, hallaron que la VVV > 14.5 mmHg aumentaba 3.5 el riesgo de compromiso de la memoria de trabajo⁸⁴. En el estudio ACT (32 años de seguimiento), la VVV se asoció con riesgo aumentado de demencia en los adultos mayores, siendo del 35% a los 90 años⁸⁵. El estudio Ohasama (7.8 años seguimiento), demostró significativa asociación de la VPA día-a-día y el DC independiente de los valores de PAS en domicilio (OR 1.51)⁸⁶. Son necesarios más estudios longitudinales para elucidar cuáles son los mecanismos causales, independientes o asociados, que puedan explicar la contribución de la VPA al daño vascular del cerebro mediado por la HTA. Sin embargo, la evidencia es sólida cuando afirma que la PA elevada requiere de largos períodos de tiempo para dañar las estructuras cerebrales y comprometer la cognición (carga y trayectoria) así como, la VPA y la hipotensión -especialmente en adultos mayores-, comprometen el flujo cerebral y aumentan el riesgo de daño cerebral y su consecuente expresión clínica.

5. DISFUNCIÓN NEUROVASCULAR MEDIADA POR LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La HTA daña las arterias cerebrales tanto a nivel macro como microvascular. El compromiso macrovascular (arterias cerebrales anterior, media y posterior), depende de la presión arterial y la

enfermedad aterotrombótica. Estas arterias irrigan la corteza cerebral y la SB subcortical adyacente, y de acuerdo con el tamaño y topografía de la lesión isquémica o tromboembólica (cortical o subcortical), dependerá la presentación clínica. En tanto, el compromiso de la circulación microvascular depende de alteraciones hemodinámicas que regulan el flujo sanguíneo cerebral en las arterias perforantes (EPV)⁸⁷. Estas son arterias terminales, sin anastomosis ni colaterales, que irrigan áreas basales del cerebro (cápsula interna y externa, ganglios basales y tálamo). Ambos sistemas no se comunican, generando entre ellos un área de SB vulnerable a la isquemia que corresponde a las regiones periventriculares, en las cuales, las LSB son más frecuentes. El daño vascular del cerebro mediado por la EPV se caracteriza por la presencia de LSB (leucoaraiosis), infartos lacunares, ensanchamiento de los espacios perivascular (Virchow-Robin), y microhemorragias centro-encefálicas (área filogenéticamente más antigua del sistema nervioso central)^{88,89}. La HTA es considerada la principal causa de EPV cerebrales y su presencia genera disfunción en la unidad neuro-vascular, integrada por la barrera hematoencefálica (BHE), las células endoteliales, los pericitos y astrocitos, la matriz extracelular y la membrana basal^{90,91,92}.

Dentro de la unidad neurovascular la BHE es la primera en dañarse. Las células endoteliales que la conforman presentan uniones intercelulares especiales (tight junctions – uniones estrechas), responsables de su permeabilidad selectiva, regulando el intercambio entre el cerebro y la sangre y manteniendo la homeostasis cerebral. La HTA daña en forma precoz las células endoteliales, altera su función vasomotora mediada por óxido nítrico (vasodilatación) y endotelina (vasoconstricción) alterando la permeabilidad de la BHE. Así, las sustancias tóxicas ingresan

al cerebro desencadenando reacciones inflamatorias y oxidativas que comprometen, entre otras, el clearance del A β ^{92,93}. El daño es seguido por la degeneración de los pericitos -células involucradas en los procesos de angiogénesis y regeneración de la BHE-, y los astrocitos, encargados del acoplamiento y transmisión de la información entre las neuronas y la unidad vascular. La consecuencia de estas alteraciones funcionales y patológicas es la hipoperfusión subcortical (isquemia e hipoxia), resultando en la “desmielinización” de las fibras de asociación (debido a daño de los oligodendrocitos y déficit en la síntesis de mielina), y desconexión de los circuitos cortico-subcorticales. Este mecanismo fisiopatológico subyace a la “carga” de LSB visibles como hiperintensidades en las imágenes de la RM de cerebro, como microhemorragias en las secuencias de Eco-Gradiente, o como desconexiones en los circuitos neuronales en las tractografías.

6. LEUCOARAIOSIS. IMPACTO DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO SOBRE SU PROGRESIÓN

La EVP es responsable del 20% de los ACV isquémicos y es la causa más común de DC vascular^{88,94,95}. La HTA es el principal FR para desarrollar EPV y el tratamiento de la PA se asocia con reducción de la LSB⁹⁶. A partir de la década del '90 diferentes publicaciones han dado cuenta sobre la relación entre la “carga” y progresión de las LSB, el tratamiento AH y el control de la PA. El CHS concluyó que las LSB no deben ser consideradas benignas. Si bien el 80% de los participantes presentaban formas leves, en los restantes (formas severas), las LSB mostraron un incremento en forma lineal conforme aumenta o disminuye la PA sistólica (PAS) (comportamiento en U), lesiones que están relacionadas con DC y los trastornos motrices (marcha)⁹⁷. Varios

TABLA 1.

Tratamiento antihipertensivo y progresión de LSB.

ESTUDIO	AÑO	MUESTRA/SEGUIMIENTO	RESULTADO
ARIC	1996	n = 1920; 55-72 años Seguimiento: 3 años	Diferencia volumen LSB: no-tratados vs. tratados-controlados. (OR 3.40 vs. OR 1.94)
CASCADE	2004	n = 1805; 65-75 años Seguimiento: 20 años	Diferencia volumen LSB: no-tratados vs. tratados-controlados. (OR 1.4 vs. OR 2.30)
3C-MRI	2011	n = 1319, ≥ 65 años Seguimiento: 4 años	Progresión LSB: tratados vs. no-tratados. (0.24 cm ³ vs. 1.60 cm ³ ; p<0.0008)
Rotterdam	2013	n = 665, >50 años Seguimiento: 2.2 años	↑ 0.05 ml/año por c/DE PAS. Tratados no-controlados 0.12 ml/año.
SPRINT-MIND	2019	n = 1267, > 50 años Seguimiento: 4 años	PA <120-80 ↓progresión LSB. (644.5 mm ³ vs. 1258.1 mm ³)
INFINITY	2019	n = 199, ≥ 75 años Seguimiento: 3 años	PA <130-80 ↓progresión LSB. (0.29 % vs. 0.48%, p<0.003)
PRESERVE	2021	n = 111, Prom. 68 años Seguimiento: 24 meses	Tratamiento. intensivo seguro, ↓ progresión LSB (β =0.369). No reduce atrofia.
Metaanálisis	2021	7 estudios (*)	Tratamiento ↓ progresión LSB (-0.22). Tratamiento intensivo (PAS 110-129 mmHg) ↓ progresión LSB (-0.37).
Liu S. y col.	2023	n = 965, x 62±8 años Seguimiento: 6 años	Tratamiento ↓ progresión LSB: PAS <130 mmHg (OR 1.81), PAD < 80 mmHg (OR 1.54).

(*) ACCORD-MIND 2014, SPRINT-MIND 2019, PROGRESS CT 2004, PreDIVA 2017, PROGRESS MRI 2005, SCOPE 2007, ProFESS 2012. **LSB:** lesiones de sustancia blanca; **DE:** desvío estándar; **PAS:** presión arterial sistólica; **PAD:** presión arterial diastólica

estudios han demostrado que el volumen de LSB y su progresión, es mayor entre hipertensos tratados no controlados comparado con los tratados y controlados^{98,99,100,101}. Otros como el SPRINT-MIND, el INFINITY y el estudio de Liu S y col., concluyeron que la progresión de las LSB se reduce con el tratamiento intensivo de la PA^{102,103,104}. En tanto el estudio PRESERVE, observó que, bajar la PA en pacientes con EPV severa no solo es factible, sino que frena su progresión. Concluía así que, el descenso intensivo de la PA mediante tratamiento (PAS < 125 mmHg) era beneficioso y seguro¹⁰⁵. El metaanálisis publicado en 2021 (7 ensayos aleatorizados y controlados), concluyó que el tratamiento AH (PAS baja 110-129 mmHg), era beneficioso para evitar la progresión de las hiperintensidades de la SB, pero no tenía impacto sobre la atrofia cerebral¹⁰⁶. En resumen, la carga y progresión de las LSB dependen del tratamiento y estricto control de la PA (*Tabla 1*).

La condición del paciente hipertenso frente al tratamiento AH (controlados frente a no controlados), condiciona el daño vascular del cerebro mediado por la HTA y su progresión. Por consiguiente, si la expresión clínica o fenotipo (disfunción cognitiva), resulta ser el subrogado del daño vascular del cerebro, debería existir la misma asociación entre la condición frente al tratamiento AH y el compromiso cognitivo. En 2009, Obisesan TO, utilizando la base de datos del NHANES III y los criterios del JNC VI para definir HTA, concluía que: 1) los pacientes hipertensos controlados con medicación y cambios de estilo de vida no presentaban mayor DC que los no-hipertensos de igual edad, 2) los hipertensos no tratados mostraban más déficit cognitivo que los tratados no-controlados, y 3) en todos los grupos etarios la HTA severa fue asociada con peor rendimiento cognitivo excepto, en los mayores de 80 años en quienes el patrón se invirtió, poniendo de manifiesto el peso que la edad tiene sobre la función cognitiva¹⁰⁷. Así, el autor infería que, los esfuerzos dirigidos al tratamiento y control de la HTA podrían significar una medida de alto impacto en la salud pública para prevenir la demencia. Con la finalidad de corroborar los resultados de Obisesan, se realizó el mismo análisis de datos en nuestros estudios epidemiológicos observando que, en todos los casos, entre los participantes con DC (MMT < 24 puntos), la prevalencia de hipertensos no-controlados era significativamente mayor que los controlados, (datos no publicados) (*Figura 1*)^{108,109,110,111}.

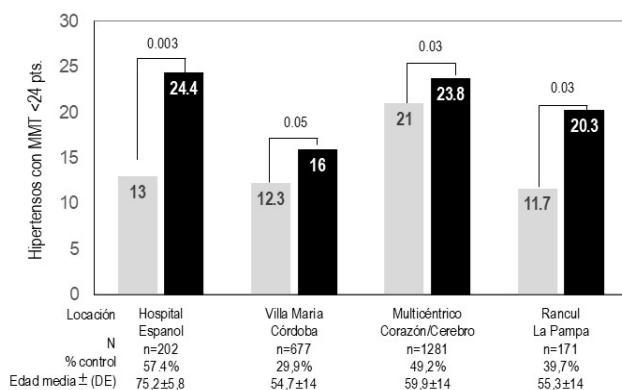


FIGURA 1.

Compromiso cognitivo (MMT) y control de la presión arterial

7. CONSECUENCIAS COGNITIVO-CONDUCTUALES DE LA HIPERTENSIÓN: DISFUNCIÓN EJECUTIVA – DEPRESIÓN DE INICIO TARDÍO

A partir de las premisas anteriores se puede inferir que el daño vascular del cerebro mediado por la HTA -volumen o “carga” de las LSB y su progresión-, dependerá del efecto acumulativo (carga), trayectoria, variabilidad y tratamiento y control de la PA, lo cual determinará la expresión clínica. De esta manera, se pueden considerar cuatro fenotipos: un fenotipo vascular (responsable del 25% de los ataques vasculocerebrales isquémicos y la mayoría de los hemorrágicos), un fenotipo cognitivo (DC, Dva o mixta), un fenotipo conductual (depresión de inicio tardío-DIT) y un fenotipo motor (síndrome fronto-subcortical, trastornos en la marcha e incontinencia urinaria)^{112,113}.

El síndrome cognitivo-conductual es un subrogado del daño vascular del cerebro mediado por la HTA y la desmielinización de la SB subcortical (leucoaraiosis), es su resultado. Así, los circuitos cortico-subcorticales (haces de fibras axonales) “desconectan” o “desafientizan” las estructuras lobares (frontales, temporales y parietales) de las estructuras grises de la base cerebral (ganglios de la base). La desconexión del circuito fronto-estriatal (corteza prefrontal-ganglios de la base) genera un patrón neuropsicológico característico de la patología vascular del cerebro: la “disfunción ejecutiva” (DE), mientras que el compromiso del circuito ténporo-subcortical es responsable de los trastornos mnésicos hallados con frecuencia en los pacientes hipertensos (compromiso de la memoria semántica)¹¹⁰. Por su parte, el compromiso del circuito fronto-límbico sería responsable de los cuadros de DIT¹¹³. Así, los términos de “DC vascular” y “depresión vascular” son utilizados para definir dos formas de expresión clínica que relacionan con el daño vascular del cerebro.

Las FE son las más avanzadas y representan habilidades cognitivas y motoras complejas, tales como el pensamiento abstracto, la atención, la memoria de trabajo, la planificación, la visuo-espacialidad, los mecanismos inhibitorios, la toma de decisiones, etc., propias de los seres humanos. Dependen de la integridad del circuito que conecta con la corteza prefrontal dorsolateral, una de las estructuras más vulnerables del cerebro¹¹⁴. Las FE, de por sí, son sensibles al proceso del envejecimiento y se comprometen con las enfermedades vasculares (HTA)^{115,116}. En uno de nuestros primeros estudios caso-control, se demostró que los pacientes hipertensos presentan más fallas ejecutivas que los normotensos y como, después de 6 años, la disfunción progresaba^{117,118}. Más aún, en el estudio epidemiológico realizado en Córdoba, se observó que la presencia de HTA incrementaba 4 veces el riesgo de DE (OR 4.1), y estudiando el síndrome metabólico, donde la HTA es uno de los componentes clave, se observó la asociación entre la inflamación (niveles elevados de proteína C-reactiva-PCR) y las FE^{109,119}. Cabe destacar que, más estudios han señalado a las FE como el dominio cognitivo más afectado en los pacientes con enfermedad vascular (HTA). En el estudio Corazón-Cerebro realizado en Argentina, el 48.9% presentó compromiso de la memoria semántica (circuito ténporo-subcortical) y el 36.2% DE¹¹⁰. La DE estuvo presente en el 29.1% de los participantes con MMT normal (> 24 puntos), lo cual da cuenta la importancia de utilizar pruebas que evalúen las FE¹¹⁰. En el estudio del Hospital Español

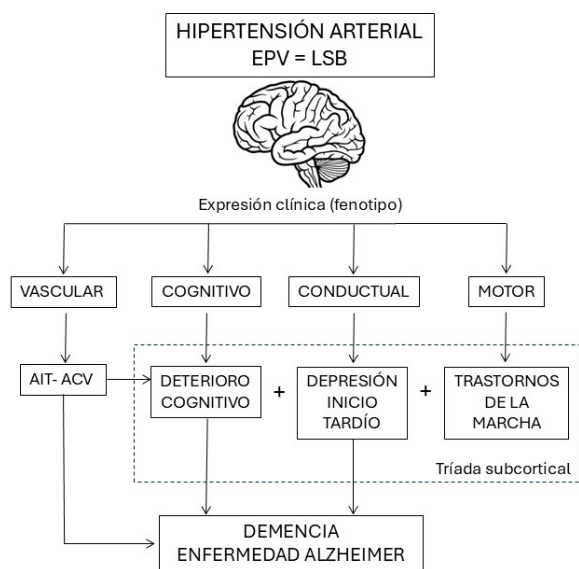


FIGURA 2.

Expresiones clínicas (fenotipos) del daño vascular cerebral mediado por la hipertensión arterial

EPV: enfermedad de pequeños vasos; LSB: lesiones de sustancia blanca; AIT: ataque isquémico transitorio; ACV: ataque vasculocerebral.

(n=202, edad media $75,2 \pm 5,8$ años, 65-93), el 59% presento DE y en el último estudio multicéntrico publicado (n=441), la DE estuvo presente en el 38% de los casos^{30,108}.

La enfermedad vascular del cerebro también contribuye a la expresión clínica de la depresión vascular¹²⁰. La hipótesis sobre el origen vascular de la depresión fue formulada en forma simultánea por Alexopoulos G y Khrisnan KK a finales de la década de los 90^{121,122}. Postularon que la enfermedad cardiovascular ateromatosa genera daño vasculocerebral que compromete los circuitos fronto-límbicos encargados de regular la conducta. Bajo esta premisa, el cerebro presentaba mayor vulnerabilidad ante estresores externos —personales, económicos o sociales—, que desencadenan la DIT. La hipótesis se sustenta en la asociación entre depresión y ECV, FR vasculares, así como en la elevada prevalencia de depresión pos ACV en adultos mayores^{123,124,125}. En concordancia

con lo expuesto, el cuadro clínico de la DIT presenta rasgos clínicos distintivos: se manifiesta en mayores de 65 años con evidencia de ECV, FR vasculares o antecedentes vasculocerebrales. Se caracteriza por la ausencia de historia familiar de depresión, presencia de retardo psicomotor, apatía, síntomas neurovegetativos y compromiso cognitivo con especial afectación de las FE¹²⁶. Al igual que, la presentación clínica es diferente de la depresión del adulto joven, habida cuenta el componente vascular, los pacientes con DIT presentan menor respuesta al tratamiento con antidepresivos y altas tasas de recurrencia¹²⁶. Sin embargo, en un estudio multicéntrico, caso-control que se realizó en pacientes con DIT (enrolados según los criterios de Alexopoulos), se compararon dos modalidades de tratamiento: sertralina (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina) frente a sertralina asociada con nimodipina (calcio antagonista dihidropiridínico). Tras un seguimiento de 300 días, la terapia combinada mostró una eficacia superior (74% vs. 53%), mayor tasa de remisión completa (54% vs. 27%), y una notable reducción de la recurrencia (3.7% vs. 35.7%)^{127,128}. Estos resultados frente al tratamiento combinado están en línea con la hipótesis vascular de la DIT. Además, detectar su presencia y controlar sus síntomas es crucial, habida cuenta que la DIT incrementa el riesgo de Dva (Figura 2)¹²⁹.

La asociación entre los trastornos conductuales (ansiedad y/o depresión) y la HTA son muy frecuentes^{130,131,132,133,134,135,136}. En nuestros estudios, la prevalencia de ansiedad en pacientes con HTA osciló entre el 11.6% y el 21%, en tanto la depresión entre el 6.8% y el 19.7% (Figura 3)^{109,110,137,138,139,140}. Más aún, si se incluyen en la estadística pacientes con rasgos o síntomas conductuales el porcentaje aumenta a más del doble. La ansiedad fue más prevalente en la población <40 años y en el género femenino, no así la depresión cuya frecuencia fue estable entre géneros y en las distintas décadas de la vida. Estos resultados son consistentes con otras publicaciones que incluso han utilizado la misma herramienta de tamizado que nosotros en sus evaluaciones (la escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria, HAD por sus siglas en inglés)^{135,136}. Los síntomas o el estatus de ansiedad y/o depresión puede incidir en forma negativa sobre la calidad de vida de los pacientes, el ritmo circadiano, la VPA, el control de la PA, las mediciones elevadas de la PA durante la práctica asistencial (“fenómeno” de guardapolvo blanco), la adherencia al tratamiento

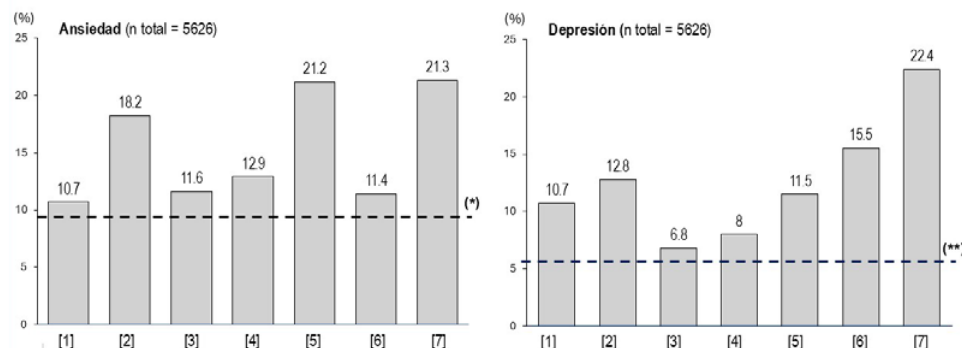


FIGURA 3.

Prevalencia de ansiedad y depresión en distintas muestras de pacientes hipertensos

Referencias: (*) ANSIEDAD población general 9.4%. (**) DEPRESIÓN población general 5.7%. [1] Rancul. Le Pampa. (FNAz) (n=56). 2011. Datos no publicados. [2] Villa María, Córdoba. CARI/IMA-COG (n=443). Int. J. Hypertens 2012;article ID 693786 [3] Estudio Corazón-Cerebro (n=1281) Hipertens Riesgo Vasc 2018;35(4):169-176. [4] Estudio Test del Reloj (n=1441) Hipertens Riesgo Vasc 2021;38:13-20. [5] EPICA (n=581) Rev Fed Arg Cardiol 2018;47(1):26-31. [6] EPICA. COVID-19. ASPO (n=1362) Rev Fed Arg Cardiol 2020;49(3):115. [7] EPICA COVID-19 post-ASPO (n=482) Vortex. Rev Arg Psiquiatr 2021;32:153-5-12

AH y la asociación con conductas de riesgo (inactividad física, alimentación inadecuada, consumo de alcohol y/o de cigarrillos, etc.)^{137,138,139}. Los potenciales y principales mecanismos fisiopatológicos involucrados en esta asociación son atribuidos a la activación del eje “hipotálamo-hipófiso-suprarrenal”, la estimulación del sistema nervioso simpático y la activación del sistema renina-angiotensina (SRA)^{140,141,142,143,144,145}.

Si bien escapa al objetivo de este documento, cabe mencionar que la HTA aumenta el riesgo de sufrir alteraciones en la movilidad en forma conjunta con los déficits cognitivo-conductuales ligados a las LSB. En el CHS, el 22% de los participantes hipertensos mostraban compromiso motor, cognitivo y depresión aumentando el riesgo de discapacidad y mortalidad¹⁴⁵.

8. HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y RIESGO DE DEMENCIA EN ADULTOS MAYORES

El envejecimiento normal del cerebro debe distinguirse del DC y la demencia. Aunque es posible observar declinación cognitiva o menor rendimiento en las pruebas neuropsicológicas, el proceso de envejecer no conlleva implícito el deterioro de las funciones cognitivas, la pérdida de autonomía o el desarrollo de síndromes demenciales. Como fuera mencionado, el daño vascular del cerebro mediado por la HTA requiere un periodo de tiempo prolongado para su desarrollo. Esta etapa silente y progresiva es de al menos 10 años, y de acuerdo con la reserva cognitiva -propia de cada individuo-, condiciona la expresión clínica (DC o demencia). Es así como, la asociación entre HTA y demencia en el adulto mayor cobra características particulares. El estudio 90+, iniciado en 2003 en California (USA), confirmó los hallazgos del estudio de las Monjas: 1) la incidencia de demencia continuó en aumento después de los noventa años solo en el género femenino, 2) las lesiones neurodegenerativas cerebrales no pudieron explicar por sí mismas los deterioros de la memoria, 3) la reserva cognitiva fue un elemento protector de DC o demencia aun en pacientes que cumplían con los criterios patológicos de EA, 4) la enfermedad vascular del cerebro se asoció con la expresión clínica del daño cognitivo y 5) en forma “paradójica”, la HTA de inicio en la edad avanzada se asoció con una reducción del 63% en el riesgo de demencia^{146,147,148}. El cerebro está protegido contra los eventos cerebrovasculares mediante mecanismos de autorregulación del flujo cerebral (flujo sanguíneo constante en un amplio rango de PA desde 60-150 mm Hg). En el envejecimiento la curva de autorregulación se compromete, haciendo que el flujo sea dependiente de la presión y la curva se transforme de una meseta en una relación lineal. Por lo cual el adulto mayor es vulnerable a la hipotensión más que a la PA elevada. La rigidez arterial, derivada del envejecimiento y la exposición prolongada a factores de riesgo (FR), junto con la reflexión de la onda de pulso, alteran la pulsatilidad del flujo cerebral. Este proceso lesiona la microvasculatura y, consecuentemente, promueve el desarrollo de alteraciones cognitivas. En un estudio piloto, se incluyeron 35 pacientes (69±7 años; 60% varones) y se observó que la PP se asoció significativamente con el desempeño cognitivo ($\rho = -0,48$; $p < 0,05$), mientras que la VOP mostró una relación inversa sin alcanzar significación estadística¹⁴⁹. La PP demostró una relación negativa con el puntaje total, a diferencia de la VOP, que solo presentó una tendencia inversa.

Estos mecanismos podrían explicar, porqué la HTA en el adulto mayor resulta “paradójicamente” neuroprotectora. Esta hipótesis se ve reforzada por ensayos sobre el efecto del tratamiento AH en adultos mayores tales como HYVET-COG, el SHEP, el Leiden 85+ que, a diferencia de los estudios en adultos jóvenes, no han podido demostrar una reducción significativa en el riesgo de demencia con el tratamiento AH^{150,151,152}. Otros, han demostrado leve mejoría en las pruebas cognitivas^{149,150}, o incluso han observado disminución de la mortalidad y el riesgo de demencia con valores de PAS > 160 mm Hg y > 185 mm Hg respectivamente^{150,151,152,153,154,155}. En síntesis, los objetivos terapéuticos del adulto mayor con HTA deben ser más laxos, priorizando evitar la hipotensión arterial (dipper extremo), incluso la caída de la PA en adultos mayores previamente hipertensos ha sido demostrada que es un signo predictor de demencia. Por lo cual es importante contemplar tratamientos personalizados que consideren también los indicadores de “fragilidad”. Respecto a la salud cognitiva del adulto mayor, cabe señalar que, si bien el tratamiento AH ha demostrado mejorar el rendimiento en pruebas neuropsicológicas, aun no existe evidencia sólida de que reduzca el riesgo de DC o demencia.

9. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La suma es mayor que sus partes

Los FR asociados o comorbilidades de la HTA incrementan el riesgo de compromiso cognitivo, tanto para la DVa como para la EA. En Argentina, según la 4ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) la prevalencia de HTA fue el 34.7%, 12.7% la DM, el colesterol elevado 28.9% y 44.2% la inactividad física¹⁵⁶. Las tasas para HTA son similares a las publicadas por el estudio RENATA 2 (36.3%)¹⁵⁷. Respecto al colesterol, el Foro de Colesterol de la República Argentina (SAL, SAC, FAC, WHF), informó una prevalencia más elevada (39.5%)¹⁵⁸. Todos son FR vasculares independientes, potencialmente modificables y asociados a la enfermedad cognitiva, pero, su agrupación potencia el impacto negativo. En 2005, Luchsinger y col., observaron que la presencia de tres o más FR triplicaba el riesgo de EA¹⁵⁹. En forma reciente, el estudio ELITE confirmó que el DC se asocia en forma significativa con el número de FR presentes¹⁶⁰. En su investigación, el riesgo de demencia aumento del 3.9% en participantes sin FR al 16.3% en aquellos con cuatro FR, remarcando una vez más, el peso que la HTA tiene en el desarrollo de alteraciones cognitivas (11.8% en hipertensos frente a 4.8% en normotensos). En el estudio epidemiológico realizado en Córdoba, se ha podido observar que la HTA asociada a DM y la obesidad incrementaban el riesgo de DC, alterando en forma específica los dominios de las FE y la memoria semántica¹⁰⁷. En un estudio publicado en 2019, sus autores informaron el comportamiento aditivo de los FR sobre la macro y microestructura cerebral (evaluada mediante RM), mayor atrofia frontal, temporal y mayor carga de LSB subcorticales¹⁶¹. Más aún, los participantes con mayor carga de FR presentaban 50% más LSB que aquellos sin FR. En una reciente investigación, publicada en 2024, se evaluó el riesgo de demencia futura en una muestra de pacientes hipertensos, utilizando el score CAIDE. El Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Incidence of Dementia

(CAIDE), fue desarrollado para predecir riesgo de demencia a 20 años¹⁶². Utiliza 8 FR: dos no-modificables (edad y género), uno modificable no-vascular (educación) y cinco vasculares modificables (HTA, obesidad, colesterol, inactividad física y tabaquismo). Se observó que el 40.4% de la muestra (edad 60.2 ± 13.5 años), el 28.1% de hipertensos en edad media, y el 50.5% de los mayores de 53 años presentaba riesgo aumentado de demencia a 20 años. Sin embargo, el hallazgo más significativo de la investigación fue la correlación lineal entre el resultado del score y el estatus cognitivo actual, y dicha correlación mostró un comportamiento de tipo dosis-respuesta (a mayor número de FR implica mayor compromiso cognitivo)¹⁶³. En resumen, la presencia de FR asociados a la HTA incrementa en forma amplia el riesgo de daño estructural y funcional del cerebro.

9.1. Colesterol

En 2024, la Lancet Commission incorporó el colesterol-LDL (C-LDL) elevado entre los FR potencialmente modificables, con especial impacto en la edad media de la vida, para reducir el riesgo de demencia y EA¹⁹. Esta decisión, se basa en resultados de estudios tanto epidemiológicos de cohortes como en revisiones sistemáticas publicados en los últimos 20 años, pues la mayoría analizaron el impacto del colesterol elevado en la edad media de la vida y su asociación con DC, demencia y EA décadas después^{164,165,166,167,168,169,170}. El C-LDL elevado demostró ser un FR independiente que triplica el riesgo de DVa pero no EA en pacientes con ACV previo^{171,172}. El estudio de las 3C lo asoció con EA, Yaffe K y col., observaron su asociación, en forma inversa, con el puntaje del MMT (rendimiento cognitivo) en pacientes sin demencia, y Helzner EP y col., mostraron como acelera la declinación cognitiva en pacientes con EA diagnosticada^{173,174,175}. Las diferencias observadas en los resultados responden a razones metodológicas: qué fracción de colesterol fue examinada (colesterol total en algunos casos y C-LDL en otras), cuál fue el tiempo de exposición y seguimiento o qué muestra poblacional fue considerada para su análisis. Cabe destacar que, los estudios longitudinales iniciados en etapas tardías de la vida (mayores de 70 años) no han encontrado asociación entre los niveles de colesterol y la demencia y/o EA, avalando la importancia de detectar y controlar en forma temprana los niveles de colesterol^{176,177,178}. En el estudio ASPREE-eXTension, con un seguimiento de 11 años, los autores demostraron que la variabilidad anual de los niveles de colesterol total y C-LDL aumentaban el riesgo de demencia en 60% y 48%, respectivamente¹⁷⁹. A todo ello, hay que añadir que investigaciones recientes han observado que mantener el C-LDL por debajo de 70 mg/dl reduce en 28% el riesgo de demencia y 26% el de EA¹⁸⁰.

El vínculo entre el colesterol elevado y la cognición pueden explicarse a través de 3 vías: a) la enfermedad aterosclerótica cerebral (arterias extracerebrales y EPV), b) la disfunción de la BHE y la estimulación de la vía amiloideogénica y 3) la inflamación crónica¹⁸¹. Los niveles de colesterol y su homeostasis son críticos para la función cerebral (como la reparación neuronal y la plasticidad). La BHE, por ser una capa de células endoteliales muy especializada, es impermeable a las lipoproteínas plasmáticas, pero sí permite el paso de oxisteroles (una vía de

pasaje menor que puede ser estimulada si las concentraciones de colesterol plasmático son elevadas). De modo que el contenido de colesterol cerebral depende de la síntesis de novo intracerebral. Los niveles elevados de colesterol en las membranas neuronales (lipid rafts), facilitan la fragmentación anómala de la proteína precursora de amiloide (PPA), estimulando la vía amiloideogénica y la acumulación del A β (β 1-42) en los espacios extra neuronales y en la pared de los vasos sanguíneos¹⁸². El A β , activa los mecanismos que causan la hiperfosforilación de la proteína tau ubicada en los axones neuronales. Por su parte, la Apolipoproteína E (ApoE), producida en los astrocitos, es el principal transportador de colesterol a las neuronas y cumple un papel fundamental en el clearance de A β ^{183,184}. El 25% de la población es portadora del gen ApoE- ϵ 4, el cual confiere riesgo genético para la EA (incrementa los niveles de A β y estimula su fibrillogénesis). El alelo heterocigoto incrementa 3 veces el riesgo y el homocigoto 15 veces¹⁸⁵. Rodrigue KM y col., demostraron que los pacientes hipertensos con genotipo ApoE- ϵ 4 presentan mayor carga de A β ¹⁸⁶. Sin embargo, estos resultados no son concluyentes. Tanto el trabajo de Notkola IL y col., como el de Salomon A y col., hallaron que la asociación entre la hipercolesterolemia y la EA fue independiente de la presencia del alelo ϵ 4 de la ApoE^{187,188}.

En conclusión, el colesterol elevado (C-LDL) en la edad media de la vida, no así en las etapas tardías, tiene especial impacto sobre la función cognitiva (incrementa el riesgo de DC, demencia y EA). Estos datos confirman que, la prevención de la función cognitiva dependerá de la evaluación periódica de los niveles de colesterol, su adecuado tratamiento cuando este se eleva y control a lo largo de la vida.

9.2. Diabetes mellitus

La DM y la HTA presentes en la edad media de la vida, son reconocidos FR modificables para desarrollar ACV, DC y demencia (DVa o EA) en etapas avanzadas de la vida¹⁷. El tiempo de exposición y control de la DM están directamente relacionados con el riesgo de demencia. Por cada 5 años que se anticipa el comienzo de la DM aumenta 24% el riesgo de demencia, así como, por cada desvío estándar que aumenta hemoglobina glicosilada (HbA1c) el riesgo se incrementa 19%^{189,190,191}. Un reciente metaanálisis ha demostrado que la DM incrementa el riesgo de demencia entre el 40% y el 60 %¹⁹². Cada uno de los FR (DM o HT), incrementan el riesgo en forma independiente, pero su superposición tiene un efecto acumulativo (entre el 65% y el 75% de los pacientes con DM son hipertensos)¹⁹³. Los pacientes con DM que desarrollan HTA incrementan 1.5 veces el riesgo de demencia y 2.3 veces el riesgo de DVa, comparado con los pacientes diabéticos que no desarrollaron HTA¹⁹⁴. En un estudio epidemiológico, el 19.4% de los participantes diabéticos presentaban MMT < 24 puntos y el 43.5% compromiso de las FE¹⁰⁹.

La hiperglucemia crónica (estrés oxidativo, daño endotelial, disfunción de la BHE), la resistencia a la insulina cerebral (diabetes tipo 3), la microangiopatía diabética (hipoperfusión cerebral, LSB), neuroinflamación y la hipoglucemia recurrente (especialmente en adultos mayores), en forma aislada o conjunta, son algunos de los mecanismos fisiopatológicos implicados^{195,196,197}. Por

tales motivos, la ADA recomienda el tamizado cognitivo periódico a partir de los 65 años en pacientes con DM¹⁹⁸. Si bien no existe sólida evidencia por la cual el solo control glucémico reduzca el riesgo de demencia mediado por DM (recomendación II C), existen varias publicaciones que dan crédito a distintos tratamientos. La metformina¹⁹⁹⁻²⁰², los agonistas del receptor del péptido glucagón-1 (GLP-1) y los inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2i) han demostrado un efecto neuroprotector que retrasa la progresión de la EA y las demencias relacionadas, recomendando estas terapéuticas con nivel de evidencia II B^{43,199,200,201,202,203,204,205,206,207}.

9.3. Fibrilación auricular

Existe una estrecha relación entre la fibrilación auricular (FA), la HTA y el DC, vínculo que se intensifica tras un ACV. Estas tres condiciones presentan una alta prevalencia en adultos mayores^{208,209}. La prevalencia de FA, en pacientes hipertensos, oscila entre el 1.1% y el 5.8%, se incrementa con la edad y es mayor en el sexo masculino^{209,210}. La FA incrementa el riesgo de demencia en forma independiente del ACV (HR 3.3), siendo esta asociación más intensa en individuos más jóvenes y en aquellos que presentan demencia de inicio temprano^{211,212}. El estudio CHS demostró que los individuos con esta arritmia alcanzan los umbrales de DC y demencia de forma más precoz²¹³. En los metaanálisis de Kalantarian y col., (21 estudios, n = 89.907) y Koh y col., (36 estudios, n = 2.8 millones), la FA se asoció con riesgo de DC y demencia con o sin ACV previo y daño estructural cerebral (microhemorragias e infartos silentes)^{214,215}. Los estados de hipercoagulabilidad, estasis sanguínea y micro embolias, así como la hipoperfusión cerebral (bajo volumen minuto, variabilidad latido-a-latido) y la respuesta inflamatoria son los posibles mecanismos involucrados en fisiopatología de tal asociación^{212,213,214,215,216}.

El tipo de arritmia (permanente, paroxística), así como su “carga” (% de tiempo en que el paciente permanece con arritmia), fueron asociados con cambios estructurales del cerebro, atrofia cerebral global e hipocampal, número de infartos silentes y mi-

croinfartos silentes (incluso aquellos indetectables por neuroimagen convencional)^{217,218,219,220,221,222,223,224}. La carga o porcentaje del tiempo total en que el ritmo cardíaco es FA, es otro factor determinante que triplica el riesgo de demencia y se asocia con daño estructural del cerebro^{225,226,227}. La declinación cognitiva también fue asociada con el score CHA2DS2-VASc (por cada punto en el score incrementa 46% el riesgo de DC), con el uso de anticoagulantes -tanto inhibidores de la vitamina K como los inhibidores directos del factor Xa y IIa-, y con el tiempo en que el paciente permanece en “rango terapéutico” de anticoagulación^{228,229,230,231,232}.

En 2018, la Sociedad Europea de Arritmias (EHRA), en conjunto con otras sociedades científicas, elaboraron un Consenso sobre arritmias y función cognitiva, en el cual se recomienda el control estricto de la FA para prevenir el DC y la demencia²¹⁷. En el documento sugieren la implementación temprana de la anticoagulación oral, el mantenimiento de su rango terapéutico, así como subraya la necesidad de realizar una evaluación cognitiva periódica en pacientes con FA.

10. EVALUACIÓN ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL DEL CEREBRO

10.1. Algoritmo diagnóstico

El algoritmo de la figura 4 sistematiza los criterios para incorporar el cerebro como un OB más en la evaluación del paciente hipertenso. El proceso se inicia con herramientas de tamizaje (test de reloj, score CAIDE y escala HAD), para detectar en forma precoz el compromiso cognitivo y/o conductual. En su desarrollo, se define el lugar que ocupa la resonancia magnética (RM) y las evaluaciones neurocognitivas y/o neuropsiquiátricas completas, así como los cuestionarios de funcionalidad (autonomía), culminando en la confirmación diagnóstica y en algunas consideraciones terapéuticas (Figura 4).

El score CAIDE, desarrollado por el FINGERS Brain Health Institute (Kivipelto M), predice riesgo de demencia a 20 años²³³. A diferencia de sus usos previos -en diversas poblaciones-, la RFCC aplicó el score CAIDE, de manera original y novedosa, a la cohorte de pacientes hipertensos del estudio Corazón-Cerebro en

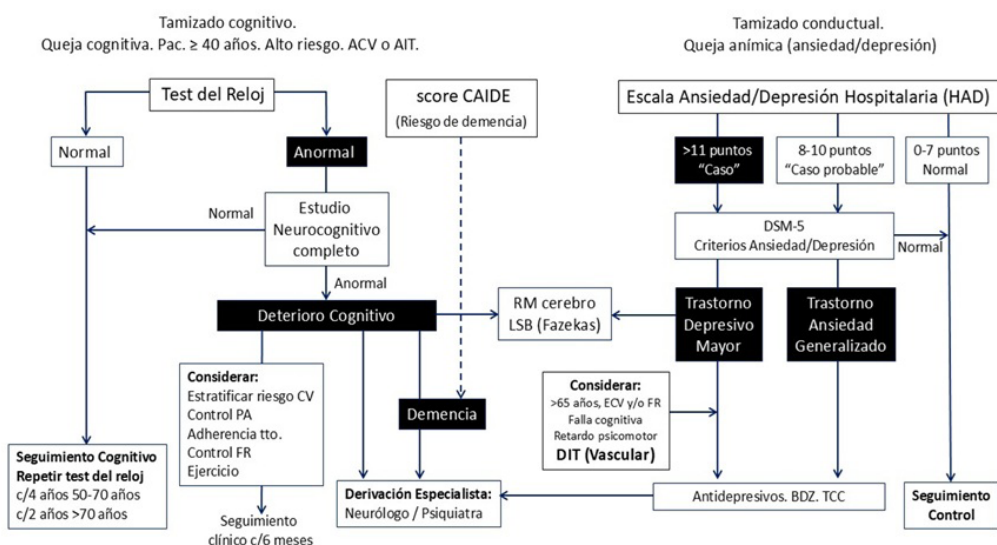


FIGURA 4.

Algoritmo diagnóstico CAIDE: Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia Study; CV: cardiovascular; PA: presión arterial; FR: factores de riesgo; RM: resonancia magnética; LSB: lesiones de sustancia blanca; ECV: enfermedad cardiovascular; DIT: depresión de inicio tardío; HAD: Hospitalary Anxiety Depression; DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; BDZ: benzodiacepinas; TCC: terapia cognitivo-conductual.

Argentina¹⁶³. El resultado evidenció que el 40.4% de la muestra ($n = 1281$, edad 60.2 ± 13.5 años), presentaba riesgo aumentado de demencia a 20 años, así como, el 28.1% en edad media y el 50.5% de los mayores de 53 años. Sin embargo, el hallazgo más significativo de la investigación fue la correlación lineal entre el resultado del score CAIDE y el estatus cognitivo actual¹⁶³. De manera que, la implementación del score CAIDE en la práctica diaria asistencial tendría un doble propósito: predecir el riesgo futuro de demencia y conocer el estatus cognitivo actual a partir del número de FR presentes.

10.2. Resonancia magnética (RM). Escala de Fazekas.

La RM de cerebro no se recomienda como método de tamizado para detectar compromiso cerebral en el paciente con HTA. Tampoco se recomienda su uso para evaluar la progresión de las LSB o la atrofia del cerebro en hipertensos. Las guías y el criterio clínico limitan su indicación a pacientes con síntomas o signos neurológicos o pacientes con diagnóstico de DC confirmado con la intención de cuantificar el volumen de LSBs, el grado de atrofia cerebral o en el diagnóstico diferencial de otras patologías que pudieran ser causa de déficit cognitivo (tumores, hidrocefalia, etc.)^{38,39,40,41,42,43}. Aunque no es el objetivo de este documento instruir a cardiólogos o clínicos en el diagnóstico por imágenes cerebrales, tarea que excedería el alcance de este manuscrito, resulta pertinente revisar ciertas escalas que podrían facilitar la lectura de una imagen cerebral para comprender el daño estructural del cerebro mediado por la HTA, habida cuenta que el compromiso cognitivo resulta ser el “subrogado” del volumen o carga de las LSB³¹. A tal fin las escalas visuales mediante observación directa pueden ser aplicadas en la práctica clínica asistencial²³⁴. Las LSB o leucoaraiosis (término acuñado por Hachinski en 1987, es el resultado de la isquemia crónica²³⁵. En las imágenes de RM son vistas como “hiperintensidades” (EPV) en la secuencia T2. Si bien no es la única, la escala de Fazekas es la más utilizada y clasifica en 4 grados la severidad de las lesiones puntiformes de la SB²³⁶. El grado 1 puede ser normal en mayores de 60 años o considerado producto del envejecimiento normal, el grado 2 es considerado patológico en menores de 70 años y el grado 3 siempre es anormal (*Tabla 2*). Dichas imágenes pueden observarse en las áreas periventriculares (lo más habitual) o en la SB profunda de ambos hemisferios cerebrales centros semioviales.

10.3. Evaluación cognitiva. test del reloj

El dominio cognitivo más afectados por la HTA son las “funciones ejecutivas” (FE) y algún tipo de memoria (semántica). La HTA causa daño vascular en el cerebro, desmieliniza las fibras axonales de la subcorteza (LSB), desconecta circuitos cortico-subcorticales y exacerba el componente neurodegenerativo. El término FE fue acuñado en 1982 por la neuropsicóloga Muriel Lezak (1927-2021) (Portland Veterans Administration Medical Center), para referirse a ciertos déficits cognitivos observados en los soldados que regresaban de la guerra de Vietnam con daño cerebral. En 2001, Elkhonon Golberg, confirma que el compromiso del circuito prefrontal-subcortical es la base anatómica de la disfunción ejecutiva. Estas funciones suman un conjunto de habilidades interrelacionadas tales como: la memoria de trabajo,

la atención, la flexibilidad cognitiva, la autorregulación, la inhibición, la planificación, el pensamiento abstracto, la resolución de problemas y la toma de decisiones. En definitiva, funciones esenciales para la vida diaria. En tanto, el compromiso del circuito témporo-subcortical es la base para el compromiso de un tipo de memoria a largo plazo (memoria semántica), que almacena todo nuestro conocimiento (cognitio).

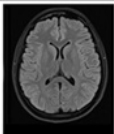
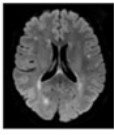
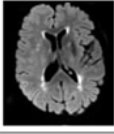
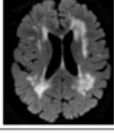
El test del reloj (TDR), dada la complejidad de la figura que contiene, es una prueba que evalúa una amplia variedad de funciones cognitivas: el lenguaje (comprensión verbal), procesamiento auditivo y la programación motora, así como la habilidad grafomotora. La atención a corto y a largo plazo, la memoria semántica. Las FE, la compresión visual, las habilidades visuoespaciales, la planificación, el razonamiento, la capacidad de inhibición y el análisis visuoespacial (orientación correcta del gráfico en el espacio).

El primer uso documentado del TDR para detectar compromiso cognitivo se sitúa en la década de 1950, cuando fue utilizado para evaluar la afasia y apraxia constructiva en soldados con daño cerebral²³⁷. A principio de 1960, la neuropsicóloga Edith Kaplan (1924-2009), trabajando en el Boston Veterans Administration Medical Center, estandarizó el protocolo del test (punteo y dibujo de las agujas en la hora “once y diez”), y enfatizó la importancia de evaluar tanto el “proceso” de realización del test como la puntuación final²³⁸. A partir de 1980, el doctor en psiquiatría Ken Shulman (Institute Psychiatry of London), lo incorpora a la práctica asistencial como test de tamizado para detectar DC en adultos mayores^{239,240,241}. Su amplia aceptación en la neuropsicología permitió que el TDR fuera incorporado en 1995 al Mini-Cog, al Montreal Cognitive Assessment (MoCA) en 2000 y en 2009 ingreso al protocolo de estudio del Framingham Heart Study (FHS)^{239,240,241,242,243,244,245}.

Una búsqueda realizada en la base de datos PubMed/Medline con la palabra “Clock Drawing test” (Test del dibujo del reloj),

TABLA 2.

Escala de Fazekas (Hiperintensidades de la sustancia blanca)

Grado	Comentario	Imagen
0	Ausencia o única hiperintensidad de la sustancia blanca puntiforme. Puede ser considerado parte del envejecimiento normal.	
1	Múltiples lesiones puntiformes. Puede ser normal en > de 60 años.	
2	Lesiones que comienzan a confluir en forma incipiente. Patológico en < 70 años.	
3	Lesiones grandes, muy confluentes. Patológico siempre.	

arroja como resultado 1469 artículos publicados entre 1982 y 2025. Si se limita la pesquisa a la combinación de las palabras "Clock Drawing test AND hypertension", el resultado se limita a 57 citas entre 2001 y 2025, de las cuales 6 pertenecen a publicaciones de la RFCC. En los 6 artículos publicados, se pudo demostrar que: 1) el TDR identificó DE (36.2%) y compromiso de la memoria semántica (48.9%) en una muestra de 1281 pacientes hipertensos, 2) detectó compromiso de las FE (29.3%) en 1414 pacientes hipertensos con resultados normales en el MMT, 3) mostró asociación sólo con 2 de las 11 pruebas del MMT, atención (deletreo reverso de la palabra "MUNDO") y visuo-construcción (dibujo de pentágonos superpuestos), dos dominios relacionados con las FE, 4) reconoció y diferenció, en forma temprana, tres perfiles cognitivos en pacientes con HTA (sin DC, con DC y con DC mayor), siendo, en este estudio, el TDR superior al test de fluencia verbal que sólo identificó formas graves, 5) se asoció con el test Abreviado de Denominación (mini-Boston test), 6) el resultado anormal en el TDR se asoció con riesgo elevado (OR 3.29) de atrofia subcortical y su puntaje se correlacionó en forma inversa con la "carga" de LSB (cuantificada por la escala visual de Fazekas), y por último, 7) reconoció el compromiso cerebral, como daño de OB mediado por la HT, en el 30.2% de pacientes hipertensos sin compromiso cardíaco ni renal^{30,31,110,136,246}.

Dados los resultados obtenidos en las investigaciones, pensamos que el TDR es una herramienta de tamizaje que puede ser administrada por cualquier profesional del equipo de salud (en la práctica asistencial), y es un potencial marcador del compromiso cognitivo en pacientes hipertensos (subrogado del daño cerebral vascular mediado por la HTA). Por tal motivo se propone su uso en las distintas guías sobre HTA en las cuales hemos sido invitados a participar^{30,41,42,43}.

Administración del test del reloj

A través de investigaciones, el TDR ha demostrado ser una herramienta útil para detectar, en la práctica clínica, la DE en pacientes hipertensos^{247,248}. En el transcurso de los años el TDR ha sufrido variaciones en cuanto a la forma en que debe ser administrado (test a la orden, test a la copia) y al sistema de puntuación utilizado. Hay autores que incluyen en la primera consigna el dibujo del círculo y los números del reloj, otros entregan un círculo pre-dibujado en el papel. También ha existido la discusión en cuanto a la posición de las agujas. En su versión original se solicitaba al probando que dibujara las agujas indicando las "once y diez", posteriormente otros autores adoptaron las "cuatro menos veinte". Hay quienes han agregado al puntaje la impresión subjetiva y las conductas adoptadas por el probando durante el desarrollo del test. Algunos investigadores, entre quienes nos contamos, han encontrado una asociación entre el resultado del test y el nivel de educación. Se ha observado que, en los participantes con menos de 7 años de educación el 73.3% presentaba un puntaje anormal en el TDR comparado con aquellos con más de 12 años de educación, en quienes el porcentaje fue 27.3¹¹⁰. Dadas estas diferencias, nuestro grupo a empleado en todos los estudios la misma forma de administración y puntuación, lo cual nos ha permitido comparar, con el menor sesgo posi-

ble, pruebas realizadas en distintos centros del país y estudiar los cambios cognitivos en el tiempo.

Administración: las dos consignas

Primera consigna

Se presenta al paciente una hoja de papel con un círculo dibujado en el centro de 10 cm de diámetro (el círculo pre-dibujado aumenta la sensibilidad de la prueba y evita que el paciente dibuje un círculo de menor tamaño o distorsionado en su forma (ej.: ovalado), que pueda interferir posteriormente con la ubicación del dibujo de los números o las agujas). A continuación, se solicita al paciente: "Imagine que este círculo representa la cara de un reloj. Por favor, dibuje en él todos los números del reloj en el orden y en la posición correcta"

Segunda consigna:

Una vez completado el primer paso, lo haya realizado en forma correcta o incorrecta, se solicita al paciente que "dibujé las agujas señalando la hora cuatro menos veinte" (Figura 5).

Interpretación y puntuación del test del reloj

Se asignará el puntaje de acuerdo con:

- Un punto por la presencia de 12 números (Ej.: cuatro números señalando solo los cuadrantes es incorrecto: 12, 3, 6 y 9).
- Un punto por la ubicación adecuada (los 12 números deben estar posicionados en sus lugares correspondientes dentro del círculo. Solo se puede tolerar mínimas desviaciones)
- Un punto por el orden o secuencia correcta (no puede saltar números o repetirlos en orden incorrecto).
- Un punto por el dibujo de las dos agujas.
- Un punto por el dibujo de una aguja señalando el número cuatro (4)
- Un punto por el dibujo de una aguja señalando el número ocho (8)
- Un punto por el dibujo de la aguja que señala la hora de mayor longitud que la que señala los minutos.

El puntaje máximo son 7 puntos. El puntaje mínimo son 0 punto. Un puntaje de 6 ó 7 puntos, se considera un test normal. El punto de corte son 5 puntos. Un puntaje ≤ 5 puntos se consideran anormal. Los 3 puntos que corresponden a la primera consigna (a, b, y c), evalúan la FE. Los 4 puntos que corresponden a la segunda consigna (d, e, f y g), evalúan la memoria semántica (Ej.: un resultado $1+4=5$, sugiere alteración "ejecutiva", un resultado $3+1=4$, sugiere alteración "semántica") (Tabla 3).



FIGURA 5.

Ejemplo gráfico de los 2 pasos

10.4. Evaluacion conductual. ansiedad y depresión

Aunque continúa siendo materia de debate, la presencia de trastornos conductuales (ansiedad y/o depresión), parece modificar el resultado de las pruebas cognitivas. De forma tal que, es importante conocer el estatus anímico del probando para interpretar en forma adecuada los resultados de las pruebas cognitivas. Si bien no se ha encontrado ninguna asociación entre el resultado del TDR y la presencia de trastornos del ánimo, otros autores reconocen su influencia^{110,136}. Por este motivo, es de buena práctica conocer el estatus conductual del paciente antes de interpretar su estatus cognitivo. Existen numerosas escalas para evaluar los síntomas de ansiedad y/o depresión (Beck Anxiety Inventory o Beck Depression Inventory, Hamilton Anxiety Scale o Hamilton Depression Scale, Geriatrics Depression Scale, Patient Health Questionnaire -PHQ-2 and PHQ-9, etc.). Nosotros hemos utilizado en nuestras investigaciones la escala HAD dada su versatilidad²⁴⁹. Es sencilla, puede ser autoadministrada y sus preguntas se centran en los síntomas psíquicos de la ansiedad y depresión. Sin embargo, es importante mencionar como alternativa el PHQ-2 o “Test de las 2 preguntas”, una prueba que detecta en forma exclusiva depresión²⁵⁰. Consta de 2 preguntas muy simples, pero presenta mayor proporción de falsos positivos, no detecta ansiedad y es necesario confirmar el diagnóstico completando el cuestionario PHQ-9^{251,252}. Ambas escalas no solo sirven como métodos de tamizado o diagnóstico, sino que también son utilizadas en el monitoreo o seguimiento de la patología, así como para evaluar la respuesta al tratamiento ansiolítico y/o antidepressivo. En tal sentido, cabe destacar el último documento de consenso de la ESC de 2025, en el cual propone el "Psycho-Cardio Team", un modelo multidisciplinar que integra cardiología, psiquiatría, psicología y enfermería para detectar y tratar trastornos menta-

les en pacientes con enfermedades cardiovasculares. Este equipo especializado busca romper el aislamiento clínico, realizar un cribado sistemático de ansiedad y depresión, y aplicar un modelo de atención escalonada para mejorar el pronóstico integral del paciente²⁵³. La escala HAD, fue diseñada para evaluar el estatus anímico (conductual) de pacientes hospitalizados con afecciones quirúrgicas, aunque en forma inmediata su uso se extendió a los servicios de atención primaria y de cardiología^{254,255,256,257}. Es una escala corta, que puede ser auto o hetero administrada, fácil de completar y orientada a cuantificar el “malestar psíquico”. Sus preguntas están referidas a los aspectos psicológicos o psicogénicos de la ansiedad (impulsividad, preocupación y agitación) y de la depresión (anhedonia), con exclusión de síntomas somáticos o aspectos biogénicos tales como el insomnio, la fatiga, la taquicardia y/o palpitaciones, la pérdida de apetito, etc., síntomas prevalentes entre pacientes hospitalizados, con patologías clínicas o cardiovasculares. Consta de 14 ítems, divididos en 2 subescalas, de 7 ítems cada una. Siete preguntas (ítems) se refieren a síntomas de ansiedad los cuales fueron seleccionados de la escala de Ansiedad de Hamilton (con exclusión de los síntomas somáticos). En tanto las 7 preguntas sobre depresión se centran en su síntoma cardinal: la “pérdida del placer” o “anhedonia”. Ambas subescalas evalúan la intensidad del síntoma mediante una escala de tipo Likert con rango que abarca desde 0 (nunca) a 3 (siempre), refiriendo siempre las respuestas a los sentimientos experimentados por el paciente en las 2 semanas previas. La puntuación de cada subescala se obtiene sumando el valor seleccionado en cada una de las preguntas (0-3), siendo el rango de puntuación para cada subescala de 0-21 puntos. Tomando como referencia el artículo original de (Zigmond y Snaith-1983), el puntaje obtenido en cada

TABLA 3.
Sistema de puntuación del test del reloj

VARIABLE	SUMA UN PUNTO	RESTA UN PUNTO
Número de números	12 números presentes. (El dibujo de números romanos es aceptable)	Hay menos o más de 12 números o faltan números en la cara del reloj o hay números repetidos (perseverativos) o se reemplazan números por puntos, líneas o marcas.
Posición de los números	Números dibujados en la posición correcta. (Los números dibujados fuera del círculo o sobre la línea, pero en orden y posición correcta es aceptable)	Hay una separación mayor entre los números mostrando un espacio o están agrupados sobre un lado o los números están alineados en forma vertical u horizontal o están dibujados en el cuadrante incorrecto.
Secuencia u orden de los números	Números correlativos (1 al 12)	La secuencia u orden de los números es incorrecta o distorsionada o en orden reverso.
Dos agujas	Dibujar 2 agujas	Dibujar solo una aguja o no dibujar agujas.
Aguja en el número 4 (cuatro)	Una aguja señalando el número 4 o ligeramente desplazada.	Una aguja señalando otro número o dos agujas juntas o agujas no dibujadas desde el centro del círculo o no dibujada con claridad o no dibujada.
Aguja en el número 8 (ocho)	Una aguja señalando el número 8 o ligeramente desplazada.	Igual que en el número 4.
Longitud de las agujas	Dos agujas (la que indica la hora y la que indica los minutos) dibujadas con diferente longitud. La que indica los minutos más larga.	Las agujas tienen la misma longitud o la aguja que señala la hora es más larga que la aguja que señala los minutos.

subescala puede dividirse en 3 categorías: 0-7 puntos “normal”, 8-10 puntos: “caso probable” y 11-21 puntos: “caso”³. La escala está validada para el idioma español y posee alta consistencia interna (alfa de Cronbach entre 0,83 y 0,85), alta confiabilidad test re-test ($r=0,75$) y rangos de sensibilidad entre 0,74 y 0,84 y especificidad de 0,78 a 0,80.

Administración de la escala HAD (consigna para el paciente)

La hetero o auto administración de la escala HAD debe ir precedida de una consigna clara para el paciente: “Vamos a evaluar a través de estas preguntas su estado de ánimo. Por favor, lea en forma atenta cada pregunta y marque con un círculo o tilde la respuesta que usted considere que más se aproxima a su situación en los últimos 15 días”.

Escala Ansiedad/depresión Hospitalaria (HAD)

<i>¿Se siente tenso/a o preocupado/a?</i>	<i>¿Se siente lento/a?</i>
3 Casi todo el tiempo	3 Casi todo el tiempo
2 Muchas veces	2 Muchas veces
1 De tanto en tanto	1 De tanto en tanto
0 Casi nunca	0 Casi nunca
<i>¿Experimento sensaciones de inquietud?</i> por ej.: vacío en el estómago o en el pecho.	<i>¿Sigue disfrutando de las cosas que habitualmente disfrutaba?</i>
0 Casi nunca	0 Casi todo el tiempo
1 Ocasionalmente	1 Muchas veces
2 Frecuentemente	2 Solo un poco
3 Muy frecuentemente	3 Me resulta difícil
<i>¿Experimento sensaciones de inquietud?</i> por ej.: Que algo malo va a pasar.	<i>¿Ha perdido interés en su apariencia?</i>
3 en forma permanente	3 Definitivamente perdí interés
2 Muchas veces	2 Casi ni me arreglo
1 De tanto en tanto	1 Me arreglo poco
0 Casi nunca	0 Me arreglo como siempre
<i>¿Se siente nervioso/a? como si tuviera que estar siempre en movimiento.</i>	<i>¿Puede reír y ver las cosas alegres de la vida?</i>
3 En forma permanente	0 Como siempre
2 Con bastante frecuencia	1 No tanto como antes
1 De tanto en tanto	2 Muy poco
0 Casi nunca	3 Me resulta difícil
<i>¿Se le cruzan ideas de preocupación por la mente?</i>	<i>¿Enfrenta el futuro con optimismo?</i>
3 En forma permanente	0 Como siempre lo hice
2 Con bastante frecuencia	1 No tanto como antes
1 De tanto en tanto	2 Bastante menos que antes
0 Casi nunca	3 Me resulta difícil

<i>¿Tiene sentimientos de pánico?</i>	<i>¿Se siente contento/a?</i>
3 Con mucha frecuencia	3 Casi nunca
2 Con frecuencia	2 Muy pocas veces
1 Muy de vez en cuando	1 De tanto en tanto
0 Nunca	0 Casi siempre
<i>Se puede sentar y relajarse?</i>	<i>¿Puede disfrutar de un buen libro, cine o TV?</i>
0 Sin inconvenientes	0 Como siempre
1 En forma frecuente	1 Algo menos que antes
2 Pocas veces	2 Pocas veces
3 Casi no puedo	3 Me resulta difícil

PHQ-2 o Test de las 2 preguntas

El PHQ-2 (Patient Health Questionnaire-2) es la versión abreviada del PHQ-9, que incluye solo las 2 primeras preguntas (ítems) del PHQ-9. Dos preguntas que detectan síntomas depresivos en las últimas 2 semanas. El entrevistador debe preguntar al probando:

Preguntas 1: ¿Con qué frecuencia se ha sentido molesto/a por tener poco interés o falta de placer en hacer las cosas? y

Pregunta 2: ¿Con qué frecuencia se ha sentido deprimido, decaído o sin esperanza?

La respuesta a cada pregunta se califica en una escala de tipo Likert con un rango de 0 a 3 puntos, donde: 0 = en absoluto, 1 = varios días, 2 = más de la mitad de los días, 3 = casi todos los días. El puntaje total se obtiene sumando la puntuación obtenida en cada pregunta (puntaje máximo 6 puntos). Una puntuación total de 3 puntos es considerada el “punto de corte”, sugiere la existencia de un trastorno depresivo y es necesario confirmar el diagnóstico evaluando las restantes preguntas del PHQ-9. Los puntajes bajos (1 punto) presentan alta sensibilidad (97%) y baja especificidad (52%), en tanto un puntaje alto (6 puntos) baja la sensibilidad (27%) y aumenta la especificidad (99%).

Las primeras 2 preguntas del PHQ-9 (el PHQ-2), investigan los síntomas psicológicos primordiales de la depresión: la anhedonia y la desesperanza. Las restantes 7 preguntas del PHQ-9, investigan los síntomas somáticos: trastornos del sueño y del apetito, sentimientos de culpa e ideas suicidas. El PHQ-9 cumple de este modo con los 9 criterios diagnósticos para Trastornos Depresivo Mayor (TDM) considerados por el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-4/5). En 2001 esta prueba fue introducida en la atención primaria para detectar depresión.

Cuestionario de salud del paciente-9 (PHQ-2 y PHQ-9)

Las respuestas a las preguntas y su intensidad deben ser referidas a como el paciente se siente en las últimas 2 semanas.

PHQ-2

	Pregunta	Escala			
		Nunca	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
1	¿Con qué frecuencia le han molestado los siguientes síntomas?				
	Poco interés o placer en hacer las cosas.	0	1	2	3
2	Sentirse deprimido, decaído o sin esperanza.	0	1	2	3

PHQ-9

	Pregunta	Escala			
		Nunca	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
3	Dificultad para conciliar el sueño, permanecer dormido o dormir demasiado.	0	1	2	3
4	Sentirse cansado o tener poca energía.	0	1	2	3
5	Falta de apetito o comer en exceso.	0	1	2	3
6	Sentirse mal consigo mismo o considerarse un fracaso o que se ha decepcionado a sí mismo o a su familia.	0	1	2	3
7	Dificultad para concentrarse en cosas, como leer el periódico o mirar televisión.	0	1	2	3
8	Moverse o hablar despacio que otras personas podrían haberlo notado. O, lo contrario: estar tan inquieto o intranquilo que se ha estado moviendo mucho más de lo habitual.	0	1	2	3
9	Pensamientos de que estarías mejor muerto o de hacerte daño de alguna manera.	0	1	2	3

De acuerdo con el puntaje total deben considerarse los siguientes puntos de corte: Puntaje 5 = depresión leve; puntaje 10 = depresión moderada; puntaje 15 = moderada a grave; puntaje 20 = depresión grave. La pregunta 9 está referida al "riesgo de suicidio". Una respuesta afirmativa a esta pregunta requiere la inmediata derivación a un médico psiquiatra para completar la evaluación y confirmar el riesgo de suicidio.

11. INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS CARDIOVASCULARES CON IMPACTO SOBRE LA FUNCIÓN COGNITIVA

11.1. Antihipertensivos

La HTA, una enfermedad no-transmisble, lidera el ranking de los FR modificables a nivel mundial atribuyéndole más de 10 millones de muertes por causa cardiovascular, especialmente la cardiopatía isquémica y el ACV²⁵⁸. Sin embargo, a pesar de que el diagnóstico, monitoreo y tratamiento de la HTA son simples, en Argentina solo 1 de cada 5 hipertensos tienen controlada su HTA²⁵⁹. El tratamiento AH ha demostrado ser efectivo no solo en controlar la PA sino también en ralentizar la progresión de la injuria vascular cerebral y disminuir la incidencia de ACV, DC, demencia y EA. El control de la PA, en forma conjunta con las comorbilidades asociadas, son las herramientas terapéuticas actuales que pueden disminuir la prevalencia de las enfermedades cognitivas futuras. Los primeros estudios existentes sobre el tema no fueron diseñados para evaluar resultados cognitivos, sus tiempos de seguimiento fueron cortos, las poblaciones y los objetivos fueron diferentes, la clase de drogas AH utilizadas también, así como las baterías de test cognitivos. Estos sesgos y la falta de estudios diseñados en forma específica para evaluar el impacto del tratamiento AH sobre la función cognitiva hicieron que los resultados fueran en principio controversiales. Sin embargo, una revisión no-sistemática del tema, oportunamente realizada con el WGH&B de la ESH y publicada en forma conjunta en el Newsletter de la ESH y en la revista de la FAC, da cuenta que el tratamiento AH impacta en forma positiva sobre la prevención y evolución de la función cognitiva^{260,262}.

En las últimas dos décadas, ensayos aleatorizados y metaanálisis han documentado los beneficios de los medicamentos AH en preservar la salud cognitiva, evitar su declinación o deterioro y prevenir la demencia, pero los beneficios parecen diferir acorde a la clase de fármacos. Entre ellos, el uso de fármacos que modulan la respuesta del SRA (iECA o ARA), BCC y la propiedad de algunos de ellos de cruzar la BHE parecen ser superiores a otros en preservar la función cognitiva por un mecanismo independiente del descenso y control de la PA, sugiriendo un efecto cerebroprotector^{263,264}. Desde un punto de vista estadístico, existe evidencia que soporta el uso de medicamentos AH para mejorar los resultados cognitivos, no obstante, siempre son necesarios más estudios que aporten solidez a la evidencia y permitan mejorar los niveles de recomendación. Sin embargo y con cautela, se deberían aceptar los datos actuales e inferirlos como evidencia, porque durante el tiempo que demore la investigación científica en alcanzar conclusiones sólidas se habrá perdido la oportunidad de revertir la actual situación, y su consecuente impacto negativo sobre la salud pública.

El tratamiento AH podría ocupar un papel destacado en la prevención de la enfermedad cognitiva más allá de la presencia de un ACV. Dada la creciente incidencia de demencia en todo el mundo y su impacto adverso en la salud pública, el control de la PA podría minimizar el riesgo o retrasar la aparición de DC, reduciendo así la carga de demencia. Desde el primer estudio que demostró que el tratamiento AH reducía 55% la incidencia de demencia (Syst-Eur), hasta los más recientes que demostraron que

el tratamiento intensivo (<130-80 mmHg) supera al tratamiento convencional en la prevención de las demencias (SPRINT-MIND), hay sobrada literatura que permite un uso racional del arsenal terapéutico vigente^{265,266,267,268}. En definitiva, el tratamiento AH ha demostrado disminuir la incidencia de demencia, DC y demencia post-ACV. En adultos mayores es seguro pero su efecto sobre la cognición no alcanza significado estadístico (*Tabla 4, 5 y 6*).

Por su parte los resultados sobre la asociación de betabloqueantes (BB) y función cognitiva y/o demencia son controversiales^{290,281,292,293}. La mayoría no encuentra asociación, incluso algunos autores informan aumento del riesgo²⁹⁴. Otros encuentran beneficio en los BB que cruzan la BHE o en pacientes de alto riesgo^{295,296}. Respecto a los fármacos que modulan el SRA (en forma especial los ARA II) junto a los BCC demostraron ser superiores en la prevención de demencia (*Tabla 7*)^{263,301,302,303}.

11.2. Estatinas

El artículo publicado por el Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, da una clara respuesta a los frecuentes interrogantes que surgen con el uso de las estatinas. Los resultados obtenidos, a partir del metaanálisis (19 estudios, n = 120.000), no respaldan la asociación causal entre el tratamiento con estatinas y el DC^{312,313}. Las estatinas han mejorado los índices de morbimortalidad CV debido a la reducción en los niveles del C-LDL y sus acciones pleiotrópicas asociadas (mejoría de la función endotelial, antitrombótica, antiapoptótica y antiinflamatoria). En los últimos 20 años la contribución de la enfermedad vascular en el DC y demencia ha planteado la hipótesis de que las estatinas podrían disminuir la incidencia de demencia, ralentizar el declive

cognitivo. Los primeros estudios, fueron ensayos clínicos aleatorizados, controlados y prospectivos. Tanto el HPS, como el PROSPER, analizados en forma independiente e incluidos ambos en un metaanálisis de la Colaboración Cochrane, así como el Cache County Study on Memory, Health and Aging o el CHS, no encontraron asociación entre el uso de estatinas y la disminución del riesgo de demencia^{314,315,316,317,318}. Con el estudio Rotterdam, los resultados comenzaron a cambiar. Este, comparó la incidencia de demencia en 2 cohortes independientes (una iniciada en 1990 y la otra en 2000), observando, en la segunda cohorte, una caída no significativa del 25% en la incidencia de demencia, acompañada de otros hallazgos tales como, menos atrofia cerebral y menor carga de LSB³¹⁹. Los autores atribuyeron estos resultados al mejor control de la ECV y al mayor uso de antitrombóticos (aspirina) y estatinas. A partir de 2010, los resultados cambiaron en forma definitiva. En el estudio SALSA, los participantes que recibieron estatinas al menos 2 años durante los 5 años que duró el estudio, presentaron una reducción del 48% en la incidencia de demencia y DC sin demencia³²⁰. Posteriormente, tres metaanálisis y una revisión sistemática sobre el tema, demostraron que las estatinas, utilizadas por largos períodos, disminuían el riesgo de EA y DVa, observando una relación dosis-respuesta entre la duración del tratamiento y la reducción del riesgo^{321,322,323,324}.

Otro aspecto controversial de las estatinas han sido sus posibles efectos adversos sobre la función cognitiva. Sin embargo, no existe evidencia médica sólida que demuestren que las estatinas son causa de DC o demencia. Los ensayos clínicos tales como el estudio MAS, el ASPREE, así como el Scientific Statement (AHA) publicado en 2023, demostraron que el uso de estatinas no se

TABLA 4.

Tratamiento antihipertensivo, deterioro cognitivo, riesgo de demencia y demencia pos ACV

ESTUDIO	MUESTRA/SEGUIMIENTO	FÁRMACOS	RESULTADOS COGNITIVOS
Efectos del tratamiento AH, deterioro cognitivo y demencia			
Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur)²⁶⁵	n=2.418, edad ≥60 años, no demencia basal, Seguimiento 2 años.	Nitrendipino ± enalapril, HCT o ambos	↓ 50% incidencia de demencia 7,7 a 3,8 casos/1000pac/año. EA=23, DVa=2 casos
Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur 2)²⁶⁶	n=2.418, edad ≥60 años, Seguimiento 3,9 años.	Nitrendipino ± enalapril, HCT o ambos	↓ 55% incidencia de demencia 7,4 a 3,3 casos/1000pac/año. EA=41.
Rotterdam study²⁶⁹	n=7.046, edad ≥ 55 años, no demencia basal, Seguimiento 2,2 años.	Fármacos AH	↓ 70% incidencia DVa (RR 0,30) ↓ 13% EA (ns)
Systolic Blood Pressure Intervention Trial-MIND (SPRINT-MIND)^{267,268}	n=9.361, edad >50 años, c/riesgo CV, s/ACV o demencia. Seguimiento 5.1 años	Fármacos AH	↓ 19% riesgo DC (HR 0,81) combinado DC o demencia (HR 0,85)
Efectos del tratamiento AH y demencia pos ACV			
Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE)²⁷⁰	n=9.297, edad ≥55 años, ECV / diabetes. Seguimiento 4,5 años	Ramipril	↓ 41% de DC (RR 0,59)
Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS)^{271,272}	n=6.105, Edad 64 años, ACV o AIT previo, Seguimiento 3,9 años	Perindopril ± indapamida	↓ 45% DC pos-ACV y 34% riesgo de demencia pos-ACV.

↓: reducción; **Seguim.**: seguimiento; **AH**: antihipertensivos; **EA**: enfermedad de Alzheimer; **DVa**: demencia vascular; **DC**: deterioro cognitivo; **ACV**: ataque cerebrovascular; **AIT**: ataque isquémico transitorio; **CV**: cardiovascular; **HCT**: hidroclorotiazida

TABLA 5.

Tratamiento antihipertensivo, cognición y demencia en adultos mayores

ESTUDIO	MUESTRA/SEGUIMIENTO	FÁRMACOS	RESULTADOS COGNITIVOS
Hypertension in Very Elderly Trial-Cognition (HYVET-COG) ²⁷³	n=1.687, edad ≥80 años, no demencia, Seguimiento 2,2 años	Indapamida ± perindopril	≠ (ns) incidencia demencia (38 vs. 33 casos/1000pac/año).
Prevention Regimen Effectively Avoiding Second Stroke (PROFESS) ²⁷⁴	n=20.332, media 66.1 años, Seguimiento 2.4 años	Telmisartan	↓ Reducción 11% de DC (ns) Sin diferencia sobre MMT. Sin efecto sobre riesgo de demencia.
Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) ²⁷⁵	n=4.736, edad >60 años, HTA sistólica aislada Seguimiento 2,2 años	Clortalidona + atenolol	≠ (ns) incidencia de demencia (37 vs 44 casos).
The 90+ study ²⁷⁶	n=559, edad >90 años, no demencia Seguimiento 2,8 años	Fármacos AH	↓ riesgo demencia c/inicio HTA a los 90 a.+ (HR 0,37)
Leiden 85-plus study ²⁷⁷	n=204, edad >85 años, al menos tratados con un fármaco AH	Fármacos AH	Solo los BCC ↓ progresión anual DC (0,4 MMT-puntos/año)
Leiden 85-plus study ²⁷⁸	n=249, edad >85 años, al menos tratados con un fármaco AH	Fármacos AH	↑ mortalidad total (HR 1,29 c/10 mmHg ↓ PAS); ↓ DC (-0,35 MMT-pacientes/10 mmHg ↓PAS)
Milan Geriatrics study ²⁷⁹	n=1.587, edad >75 años	Fármacos AH	La mortalidad se correlacionó con la PAS y PAD (curva J).
New Castle 85+ study ²⁸⁰	n=238, edad >85 años, Seguimiento 3 años	BCC	↓ 1.29 pacientes MMT/año (p=0,03)

↓: reducción; ≠ (ns): diferencia no significativa; AH: antihipertensivos; MMT: mini-mental test; DC: deterioro cognitivo; BCC: bloqueantes canales de calcio; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

TABLA 6.

Metanálisis. Tratamiento AH, DC y demencia

ESTUDIOS	AÑO	NRO. ESTUDIOS	NRO. SUJETOS	RESULTADOS COGNITIVOS
PROGRESS, Syst-Eur, SHEP, HYVET ²⁷³	2002	4 ERC	14.946	↓ incidencia demencia (HR 0,87)
Birns J et al. ²⁸¹	2006	16 ERC	19.501	Efecto heterogéneo sobre funciones cognitivas
Chang-Quan H et al. ²⁸²	2011	14 longitudinales	69.563	↓ incidencia DVa (RR 0,67)
Levi Marpillat N et al. ²⁸³	2013	19 ERC + 11 estudios	18.515 + 831.674	↓ incidencia demencia (HR 0,91)
Rouch I et al. ²⁸⁴	2015	11 ERC + 9 MA	1.346.176	↓ incidencia y progresión y demencia (DVa y EA).
Guangli Xu et al. ²⁸⁵	2017	10 ERC	30.895	↓ incidencia demencia (RR 0,86).
Hughes D et al. ²⁸⁶	2020	14 ERC	91.158	↓ riesgo demencia (RRA 0.39%) ↓ DC (RRA 0.71%)
Ding J et al. ²⁸⁷	2020	6 ERC	31.090	↓ incidencia DC (HR=0.88), EA (HR 0.84).
Peters R et al. ADVANCE, HYVET, PROGRESS. SHEP, Syst-Eur ²⁸⁸	2022	5 ERC Seguimiento 4,3 años	28.008	RR demencia 13%. Bajo, moderado, alto tratamiento = RR 2%, 12%, 24% respectivamente.
Lennon MJ et al. ²⁸⁹	2024	COSMIC Group	31.250	HTA vs NT = HR 36% EA. HTA trat. vs HTA no-trat. = HR 42% EA . HTA vs NT = 69% vs 29% riesgo demencia

↓: reducción; HTA: hipertensión; NT: normotensión; ERC: Estudio randomizado controlado; MA: metaanálisis; EA: Enfermedad de Alzheimer; DVa: demencia vascular. TAH: tratamiento antihipertensivo; BCC: bloqueante de los canales de calcio; ARA: antagonista receptor de angiotensina; BB: betabloqueante; iECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; DC deterioro cognitivo; BHE: barrera hematoencefálica. COSMIC: Cohort Studies of Memory in an International Consortium.

TABLA 7.

Tratamiento antihipertensivo, deterioro cognitivo, riesgo de demencia y demencia pos ACV

ESTUDIO	MUESTRA/SEGUIMIENTO	DROGAS	RESULTADOS COGNITIVOS
Betabloqueantes			
Fogari et al. ²⁹⁰	n = 120, edad 75-89 años	Atenolol vs losartan	Atenolol no mejoró cognición. Losartan mejoró aspectos de la memoria.
Pérez-Stable et al. ²⁹¹	n = 312, edad 22-59 años Seguimiento 12 meses.	Propranolol vs placebo	Cambios (ns) en dominios cognitivos explorados.
Hajjar I et al. ²⁹²	n = 350, edad 76.8 años	BB y otros.	BB < DC (p = .014)
Rosenberg PB et al. ²⁹³	n = 216, c/EA basal, Seguimiento 3 años.	BB	↓ caída anual CDR (p = 0.04)
Honolulu-Asia Aging Study (HAAS) ²⁹⁶	n = 2197, edad 77 años Seguimiento 5.8 años)	BB	↓ riesgo DC (RR 0.69). Mejor en DM, > 75 a. y PP ≥ 70 mm Hg.
Holm H et al. ²⁹⁴	n = 18.063, edad 68.2 años.	BB	↑ riesgo Dva (HR 1.72). ≠ (ns) en demencia mixta o EA
Beamen E et al. ²⁹⁵	n = 69.081, edad 64 años. Seguimiento 10 a.	BB	BB cruzan BHE ↓EA.
Diuréticos			
Kachaturian AS et al. ²⁹⁷	n = 3308, >65 años, c/EA, Seguimiento 3 años.	Diuréticos, y AK +	↓ riesgo EA. Diuréticos (HR 0.57), AK+ (HR 0.26).
DeLoach T et al. ²⁹⁸	Revisión. (Pubmed publicaciones entre 2000-15).	TZ y/o AK +	↓ riesgo EA (HRa 0.63), AK+ solos (HRa 0.09)
Tully PJ et al. ²⁹⁹	Metanálisis (n = 52.599), 3.444 casos demencia, Edad media 71.6 años, Seguimiento 6.1 años.	Diuréticos	↓ riesgo demencia (HR 0.83) y ↓ riesgo EA (HR 0.82). Mejor AK+ vs TZ/diur. asa.
Bloqueantes de los canales de calcio			
Middelhaar T et al. ³⁰⁰	Revisión (n = 1951), Seguimiento 6.7 años.	BCC + AH	↓ riesgo demencia (HR 0.56)
Peters R ³⁰¹	n = 292, >80 años, seguimiento 12 meses	BCC	Sin relación entre BCC y función cognitiva.
Moduladores del sistema renina-angiotensina (iECA-ARA II)			
ONTARGET (1) y TRANSCEND (2) ³⁰⁴	(1) n = 26.620, ECV y DM (2) n = 5926	Ramipril, telmisartán, Ramipril + telmisartán. Telmisartán vs placebo.	≠ (ns) disfunción cognitiva, incidencia demencia, MMT.
Study Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) ^{305 306}	n = 4937, 70-89 años, HTA y MMSE ≥ 24, Seguimiento 3.7 años	Candesartan ± AH	≠ (ns) en DC o demencia. Mejoro MMT.
Antihypertensives and Vascular, Endothelial, and Cognitive Function (AVEC) ³⁰⁷	n = 100, >60 años, seguimiento 1 año, pacientes c/DC.	Candesartan o lisinopril o HCTZ	Candesartan mejoró la función ejecutiva (TMT-B p = 0.008).
United States Veterans Affairs ³⁰⁸	n = 819.491, edad >65 años, BBDD anidada	ARA II vs Lisinopril vs. Otras drogas CV	↓ incidencia demencia 55%, ↓ prog. Demencia y EA 70%.
Cardiovascular Health Study Cognition (CHS-Cognition) ³⁰⁹	n = 1054, >75 años, s eguimiento 6 años.	iECA vs placebo	iECA centrales ↓ MMT 65%, iECA no-centrales > riesgo demencia (HRa 1,20).
Den brok M et al. ³¹⁰	MA n = 649.790, caso demencia 3.02%	BBC y ARA II vs otros AH	BBC vs. Otros AH (HR: 0.84) ARA II vs. Otros (HR: 0.88)
HELIAD ³¹¹	N = 776, edad 73.6 años	ARA II	↓ reducción declinación cognitiva.

↓: reducción; ≠ (ns): diferencia no significativa; BB: betabloqueantes; DC: deterioro cognitivo; CDR: Clinical Dementia Rate; DM: diabetes; AK+: diuréticos ahorradores de potasio; ECV: enfermedad cardiovascular; HCT: hidroclorotiazida; TZ: tiazidas; ARA II: antagonista receptor de Angiotensina II; iECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; MMT: mini-mental test; TMT-B: Trial Making Test part B

asoció con la incidencia de demencia, DC, declinación en algún dominio cognitivo o incluso que incrementara el riesgo de ACV hemorrágico^{325,326,327}. En línea con estos resultados, el estudio HOPE-3, no observó que, el uso de rosuvastatina sola o en combinación con candesartán/hidroclorotiazida, modificara la tasa de DC después de 5.7 años de seguimiento³²⁸. En la actualidad, ensayos pragmáticos en curso, como PREVENTABLE, buscan confirmar de forma definitiva que las estatinas pueden reducir la incidencia de demencia en adultos mayores^{329,330}. En concordancia con estos y otros resultados, ADI, desde 2011, ha recomendado, entre las intervenciones farmacológicas promisorias, el uso de estatinas para pacientes con demencia³³¹.

Ahora, cuando las estatinas son utilizadas en pacientes con EA diagnosticada, los resultados no son alentadores. Tanto el metaanálisis de McGuinness y col., (Cochrane), como el estudio de Sano y col., concluyeron que las estatinas no ralentizan la declinación cognitiva en pacientes con diagnóstico de EA^{332,333}. De todos modos, cabe destacar que, los tiempos de seguimiento en los estudios incluidos en el análisis (Simons 2002, ADCLT 2005, LEADe 2010 y CLAPS 2011), fueron relativamente cortos para observar cambios en la patología analizada (entre 18 y 72 semanas). Las estatinas se dividen, acorde a sus características de solubilidad, en lipofílicas (atorvastatina, simvastatina), las cuales atraviesan mejor la BHE e hidrofílicas (pravastatina, rosuvastatina), cuyo pasaje es más limitado. Si bien, estas propiedades farmacológicas sugerirían que el primer grupo podría tener beneficios neuroprotectores adicionales, en la actualidad no hay ninguna recomendación que avale el uso de unas sobre otras.

Finalmente, el proceso neurodegenerativo y la enfermedad vascular subclínica presentan un extenso periodo de desarrollo. Esto sugiere la existencia de una ventana terapéutica que, al igual que ocurre con otros FR, podría situarse en la edad media de la vida. Se requieren investigaciones adicionales, con periodos de seguimiento más prolongados, que incluyan poblaciones con y sin riesgo vascular, para establecer de manera definitiva la eficacia de las estatinas en la prevención del DC. No obstante, la evidencia actual respalda la incorporación de las estatinas como parte del arsenal terapéutico orientado a reducir la prevalencia de trastornos cognitivos en pacientes con enfermedad vascular establecida.

11.3. Ejercicio físico

Si bien los beneficios del ejercicio sobre la salud CV están ampliamente documentados, su influencia en la salud cerebral (trastornos cognitivo-conductuales) son menos difundidos. El ejercicio disminuye el daño vascular cerebral, reduce el compromiso neurodegenerativo y ejerce una potente acción antiinflamatoria³³⁴. Previene el DC y la demencia, aumenta la reserva cognitiva, así como, mejora los síntomas de la ansiedad y depresión³⁵. En contraposición, la Comisión Lancet ha incorporado la inactividad física dentro de los 14 FR modificables responsables del 45 % de los casos de demencia. Según la evidencia médica, el ejercicio puede reducir 20% el riesgo de demencia y 14% el de EA³³⁵.

Los estados inflamatorios crónicos son también responsables del daño vascular cerebral y sus consecuencias cognitivo-conductuales. El estudio HAAS demostró que los participantes con

PCRus elevada (cuartiles superiores), independiente de los FR o la presencia de ECV, tenían 3 veces más riesgo de padecer demencia (EA, DVas o mixta) en comparación con los participantes normales³³⁶. En el estudio 90+ se observó que la inflamación es independiente de la edad, y se asocia en forma directa con el riesgo de demencia (PCR 0.5-0.7 mg/dL, OR 3.0; PCR $\geq$ 0.8 mg/dL, OR 5.0)³³⁷. La interleuquina 6, pero no la PCR, en el estudio Whitehall II, fue predictor de DC 10 años después³³⁸. En un metaanálisis (13 estudios), cada uno de los biomarcadores inflamatorios (PCR, IL-6 fibrinógeno, etc.) se asociaron con un riesgo aumentado de demencia entre 14% y 40%³³⁹. En 2011, se publicaron los resultados del estudio CARISMA-COG cuyo objetivo fue asociar el síndrome metabólico con la función cognitiva. Los resultados obtenidos demostraron una asociación entre el estatus inflamatorio (PCRus elevada) y la FE, independiente de la presencia del síndrome. En tanto, no se halló asociación entre la cognición global o la memoria¹¹⁹. Coincidente con estos resultados, otros estudios, incluyendo 3 metaanálisis (con 29, 33 y más de 2000 ERC), observaron que el ejercicio aeróbico mejora el rendimiento cognitivo y en forma especial las FE^{340,341,342,343}. Incluso, el estudio Insight 46, observó un efecto dosis respuesta entre el ejercicio y la salud cognitiva³⁴⁴. El estudio FINGER, diseñado por la doctora Kivipelto, demostró que las intervenciones multidominio (control de FR, dieta, ejercicio físico y estimulación cognitiva), pueden preservar o mejorar la función cognitiva después de 2 años de seguimiento^{346,347}. Estas intervenciones aumentaron 25% el puntaje cognitivo global, 83% la FE, 150% la velocidad de procesamiento y 40% la memoria. Los resultados fueron independientes de los sesgos sociodemográficos y/o económicos de las poblaciones, dado que el estudio fue replicado en distintos países europeos, asiáticos y americanos, incluida la Argentina³⁴⁸. La actividad física también ejerce su influencia en la prevención y mejoría de los trastornos conductuales (ansiedad y/o depresión). Los trastornos conductuales afectan la salud vascular por mecanismos indirectos (adherencia a conductas de riesgo: tabaquismo, dietas no saludables, sobrepeso y obesidad, sedentarismo, etc.) o directos, activación del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal, del sistema nervioso simpático, aumento de la reactividad plaquetaria y disfunción endotelial³⁴⁹. Entre los pacientes hipertensos relevados en los distintos estudios epidemiológicos realizados por nuestro grupo, la prevalencia de ansiedad y depresión superaron los porcentuales considerados para la población general (*Figura 3*)^{109,110,136,137,139,350}. En el estudio EPICA, se observó que el sedentarismo estaba presente en el 71.5% de los pacientes con depresión, y hubo una asociación tipo dosis-respuesta entre la prevalencia de sedentarismo y el puntaje de la escala HAD¹³⁷. Un reciente metaanálisis que incluyó 15 ERC con casi 200.000 participantes, observó el efecto dosis-respuesta entre la actividad física y la depresión. Menos de 75 min/semana disminuía 18% el riesgo de depresión, en tanto 150 min/semana de ejercicio moderado disminuía 25% el riesgo³⁵¹. Otro metaanálisis (25 ERC, basado en una revisión de Cochrane), soportó con sólida evidencia que el ejercicio tiene efecto antidepresivo y debe formar parte del tratamiento de la depresión³⁵². Reforzando este concepto, el ensayo UPBEAT demostró que, sertralina y ejercicio, en forma independiente, poseen la misma efectividad y su combinación

potencia el efecto antidepresivo³⁵³. En definitiva, el ejercicio forma parte del arsenal terapéutico, evita la adherencia a conductas de riesgo, mejora la adherencia a los tratamientos y preserva la salud mental tanto a nivel cognitivo como conductual.

Agradecimientos

Queremos agradecer:

A la Federación Argentina de Cardiología (FAC) por su incondicional aval a todas nuestras actividades científicas y a su Centro de Teleinformática Médica (CeTIFAC).

Al Dr. Jorge Belardi por darnos su apoyo y la oportunidad de un espacio institucional dentro del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA) para crear la Clínica Corazón-Cerebro, centro de la Red Federal Corazón-Cerebro (RFCC).

Al Dr. Prof. Antonio Coca y al Dr. Prof. Fernando E. Taragano, por su asesoramiento y estímulo permanente a nuestro proyecto.

Estamos en deuda con todos los médicos que en diferentes momentos han participado en forma activa en la RFCC; Diego M. Cesario, Carlos Colombo, Patricia R. Conti, Alejandro E. De Cerchio, Mildren del Sueldo, Ricardo Flores, Pedro Forcada, Mariela Gironacci, María E. Giuliano, Sergio Hauad, Néstor Lódolo, Mario Llorens, Facundo Risso Patrón, Ricardo Plunkett, José Romano, Rosa M. Ruffa, Paola Spósito García, Nora Vainstein, Judith Zilberman.

A los Profesores Ruth Fernández y Julio Enders responsables del tratamiento estadístico de nuestros trabajos.

A quienes integraron el Programa Nacional de Alzheimer (PNAz): Dr. Prof. Fernando E. Taragano, Patricio Pérez Leguizamón, Diego Castro, Mariela Pauluk, Verónica Guellar y Daniel Seibert.

A la Secretaría de Salud de Villa María (Córdoba) Dra. Mildren Del Sueldo y Rancul (La Pampa) Dra. Roxana Del Sueldo, por facilitarnos instalaciones y medios para desarrollar la tarea de campo de nuestros estudios.

A las neuropsicólogas Lic/s.: Mónica Feldman, María Martelli, Viviana Sánchez, Graciela Tufro y Cecilia Zegarra y a la psicóloga Lic. Virginia García, pertenecientes al Servicio de Investigación y Rehabilitación Neuropsicológica del Hospital Universitario CEMIC, quienes contribuyeron en la segunda edición de este documento.

BIBLIOGRAFÍA

Introducción.

- Elias MF, Goodell AL, Dore GA. Hypertension and Cognitive Functioning: A Perspective in Historical Context. *Hypertension* 2012; 60: 260 - 268.
- Apter NS, Halstead WC, Heimburger RF. Impaired cerebral functions in essential hypertension. *Am J Psychiatry* 1951; 11: 808 - 813.
- Reitan RM. Intellectual and affective changes in essential hypertension. *Am J Psychiatry* 1954; 110: 817 - 824.
- Wilkie F, Eisdorfer C. Intelligence and blood pressure in the aged. *Science* 1971; 172: 959 - 962.
- Farmer ME, White LR, Abbott RD, et al. Blood pressure and cognitive performance. Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 1103 - 1114.
- Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 353 - 364.
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141 - 1145.
- Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function: the Honolulu Asia-Aging Study. *JAMA* 1995; 274: 1846 - 1851.
- Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 49 - 55.
- Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001; 322: 1447 - 1451.
- Sierra C, De la Sierra A, Mercader J, et al. Silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2002; 20: 519 - 524.
- Sierra C, de la Sierra A, Salameo M, et al. Silent cerebral white matter lesions and cognitive function in middle-aged essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004; 17: 529 - 534.
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997; 277: 813 - 817.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347 - 1351.
- Obisesan TO. Hypertension and cognitive function. *Clin Geriatr Med* 2009; 25: 259 - 288.
- Prince M, Albanese E, Guerchet M, et al. World Alzheimer Report 2014. Dementia and Risk Reduction. An analysis of protective and modifiable factors. Disponible en: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2014.pdf>. Acceso marzo 2026.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 2672 - 2713.
- Iadecola C, Yaffe K, Biller J, et al. American Heart Association Council on Hypertension; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2016; 68: e67 - e94.
- Livingston G, Huntley J, Liu KY, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet* 2024; 404: 572 - 628.
- Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020. Ginebra: OMS; 2013. Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/9789241506236>. Acceso: marzo 2026.
- Sacco RL, Roth GA, Reddy KS, et al. The Heart of 25 by 25: Achieving the Goal of Reducing Global and Regional Premature Deaths from Cardiovascular Diseases and Stroke: A Modeling Study from the American Heart Association and World Heart Federation. *Circulation* 2016; 133: e674 - e690.
- Angell SY, McConnell MV, Anderson CAM, et al. The American Heart Association 2030 Impact Goal: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141: e120 - e138.

El cerebro. El órgano blanco más afectado por la hipertensión.

- Dudley White P. Heart Disease (textbook). Macmillan Company (New York/Londres), 1937.
- Chobanian AV, Alderman MH, DeQuattro V. The 1988 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1023 - 1038.
- Vicario A, Cerezo GH. El cerebro que no miramos. Consecuencias cerebrales ignoradas de la hipertensión arterial. *Rev Fed Arg Cardiol* 2016; 45(Supl.1 HTA): 12 - 17.
- Uiterwijk R, Staals J, Huijts M, et al. Hypertensive organ damage predicts future cognitive performance: A 9-year follow-up study in patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018; 20: 1458 - 1463.
- Vasan RS, Song RJ, Xanthakis V, et al. Hypertension-Mediated Organ Damage: Prevalence, Correlates, and Prognosis in the Community. *Hypertension* 2022; 79: 505 - 515.
- Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, et al. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. *J Hypertens* 2009; 27: 846 - 853.
- Fazekas F, Chawluk J, B., Alavi A., et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149: 351 - 356.

30. Vicario A, De Cerchio AE, Cesario D, et al. Detection of the hypertension-mediated cognitive brain damage. Clock Drawing test utility. *Artery Research* 2026; 32: 17.
31. Vicario A, López Suárez M, Fernández R, et al. Hipertensión arterial, daño estructural del cerebro y test cognitivos [Arterial Hypertension, Structural Damage of the Brain and Cognitive Test]. *Vertex* 2024; 34: 20 - 29.
32. Breteler MM, van Amerongen NM, van Swieten JC, et al. Cognitive correlates of ventricular enlargement and cerebral white matter lesions on magnetic resonance imaging. The Rotterdam Study. *Stroke* 1994; 25: 1109 - 1115.
33. Au R, Massaro JM, Wolf PA, et al. Association of white matter hyperintensity volume with decreased cognitive functioning: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol* 2006; 63: 246 - 250.
34. Bolandzadeh N, Davis JC, Tam R, et al. The association between cognitive function and white matter lesion location in older adults: a systematic review. *BMC Neurol* 2012; 12: 126.
35. Desmond DW. Cognition and white matter lesions. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13(Suppl 2): 53 - 57.
36. d'Arbeloff T, Elliott ML, Knodt AR, et al. White matter hyperintensities are common in midlife and already associated with cognitive decline. *Brain Commun* 2019; 1: fc2041.

El cerebro en la estratificación del riesgo vascular.

37. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953 - 2041.
38. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41: 1874 - 2071.
39. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organization (ESO) *Eur Heart J* 2024; 45: 3912 - 4018.
40. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2025; 82: e212 - e316.
41. Sánchez R, Coca A, de Salazar DIM, et al. LASH Guidelines Task Force Steering and Writing Committee. 2024 Latin American Society of Hypertension guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America. *J Hypertens* 2025; 43: 1 - 34.
42. Vissani S, Rodríguez P, Renna NF, et al. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial 2025. Federación Argentina de Cardiología (FAC) – Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA) – Sociedad Argentina de Cardiología (SAC). *Rev Fed Arg Cardiol* 2025; 54(Supl 6): 5 - 64.
43. Coca A, Sánchez R, Molina de Salazar DI, et al. 2026 Latin American consensus for the management of patients with hypertension and cardio-renal and metabolic disturbances: endorsed by the Latin American Society of Hypertension, the Iberoamerican Hypertension League, and the World Hypertension League. *J Hypertens* 2026; 44:885 - 910.
44. Scuteri A, Benetos A, Sierra C, et al. Routine assessment of cognitive function in older patients with hypertension seen by primary care physicians: why and how-a decision-making support from the working group on 'hypertension and the brain' of the European Society of Hypertension and from the European Geriatric Medicine Society. *J Hypertens* 2021; 39: 90 - 100.
45. Vicario A, Cerezo GH. Why Should We Must Evaluate Cognitive Function in Hypertensive Patients? *Brain Disord Ther* 2021; 10: 1000e135.
46. Vicario A y Cerezo GH. El Cerebro: ¿Una “Caja Negra” para los cardiólogos? *Rev Fed Arg Cardiol* 2016; 45: 5 - 7.

Hipertensión arterial. Factor de riesgo para la enfermedad cognitiva.

47. INDEC. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2022: resultados definitivos. Buenos Aires: INDEC; 2023. Disponible en: <https://www.indec.gob.ar/>. Acceso mar 2026.
48. Arizaga RL, Gogorza RE, Allegri RF, et al. Prevalence of cognitive impairment and dementia in the community: the Cañuelas Study (Estudio CEIBO). *Neuroepidemiology* 2005; 24: 1 - 12.
49. Mias CD, Sassi M, Arana MG, et al. Deterioro cognitivo leve: estudio de prevalencia y factores sociodemográficos en la ciudad de Córdoba, Argentina. *Rev Neurol* 2007; 44: 733 - 738.
50. Bagnati PM, Allegri RF, Demey I, et al. Consenso Argentino para el diagnóstico de las demencias. Primera parte: introducción, metodología de trabajo, escenario actual y algoritmos diagnósticos. *Vertex* 2026; 36: 85 - 102.
51. Alzheimer's disease International. Disponible en: <http://www.alz.co.uk/research/world-report> Acceso marzo 2026.
52. Cifkova R, Krajcoviechová AH, Vicario A. Burden of Neurological induced by Hypertension. In *Hypertension and Brain Damage*. Antonio Coca, Editor. 2nd Edition. Springer International Publishing. Switzerland, 2024. Ch 1, pp 1-12.
53. GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol* 2024; 23: 344-381. Erratum in: *Lancet Neurol* 2024; 23: e9. Erratum in: *Lancet Neurol* 2024; 23: e11.
54. Melcon MO, Anderson DW, Casas PP, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in Spanish-speaking Latin American populations: the Junin Study. *Neuroepidemiology* 2000; 19: 1 - 12.
55. Mucci AM, Melcon MO, Anderson DW, et al. Incidence of Alzheimer's disease and other dementias in a Spanish-speaking population: the Junin study. *Neuroepidemiology* 2005; 24: 13 - 21.
56. Programa Nacional de Datos de Salud y Estilo de Vida (PRONADIAL). Prevalencia de demencia en la República Argentina: informe epidemiológico. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación / Facultad de Medicina (UBA); 2017. Disponible en: pronadial.org.ar. Acceso marzo 2026.
57. Vicario A, Cerezo GH. At the Heart and Brain Disorders – Preventing Cognitive Decline and Dementia. *Eur Cardiol Rev* 2015; 10: 60 - 63.
58. Snowden DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study *JAMA* 1997; 277: 813 - 817.
59. Cholerton B, Larson EB, Quinn JF, et al. Precision Medicine: Clarity for the Complexity of Dementia. *Am J Pathol* 2016; 186: 500 - 506.
60. World Alzheimer Report 2014. Dementia and risk reduction: An analysis of protective and modifiable risk factors. Disponible en: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2014> Acceso marzo 2026.
61. Ashby-Mitchell K, Burns R, Shaw J, et al. Proportion of dementia in Australia explained by common modifiable risk factors. *Alzheimer's Res Ther* 2017; 9: 11.
62. Leshner AI, Landis S, Stroud, et al Editors. Committee on Preventing Dementia and Cognitive Impairment. A Consensus Study Report of the National Academy of Sciences, Engineering and Medicine. Washington DC, 2017.

Hipertensión a lo largo del tiempo. Carga, trayectoria, hipotensión y variabilidad de la presión arterial.

63. Li C, Zhu Y, Ma Y, et al. Association of Cumulative Blood Pressure With Cognitive Decline, Dementia, and Mortality. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 1321 - 1335.
64. Rovio SP, Pahkala K, Nevalainen J, et al. Cardiovascular Risk Factors from Childhood and Midlife Cognitive Performance: The Young Finns Study. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2279 - 2289.
65. Yaffe K, Vittinghoff E, Fletcher MJ, et al. Early adult to midlife cardiovascular risk factors and cognitive function. *Circulation* 2014; 129: 1560 - 1567.
66. Mahinrad S, Kurian S, Garner CR, et al. Cumulative Blood Pressure Exposure During Young Adulthood and Mobility and Cognitive Function in Midlife. *Circulation* 2020; 141: 712 - 724.
67. Lane CA, Barnes J, Nicholas JM, et al. Associations between blood pressure across adulthood and late-life brain structure and pathology in the neuroscience sub study of the 1946 British birth cohort (Insight 46): an epidemiological study. *Lancet Neurol* 2019; 18: 942 - 952. Erratum in: *Lancet Neurol* 2020; 19: e6.

68. Schaare HL, Kharabian Masouleh S, Beyer F, et al. Association of peripheral blood pressure with gray matter volume in 19- to 40-year-old adults. *Neurology* 2019; 92: e758 - e773. Erratum in: *Neurology* 2019; 92: 495.
 69. Walker KA, Sharrett AR, Wu A, et al. Association of Midlife to Late-Life Blood Pressure Patterns with Incident Dementia. *JAMA* 2019; 322: 535 -545.
 70. Ou YN, Tan CC, Shen XN, et al. Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 209 Prospective Studies. *Hypertension* 2020; 76: 217 - 225.
 71. Min M, Shi T, Sun C, et al. The association between orthostatic hypotension and dementia: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018; 33: 1541 - 1547.
 72. Xia X, Qiu C, Rizzuto D, et al. Role of Orthostatic Hypotension in the Development of Dementia in People With and Without Cardiovascular Disease. *Hypertension* 2023; 80: 1474 - 1483.
 73. Isik AT, Erken N, Yavuz I, et al. Orthostatic hypotension in patients with Alzheimer's disease: a meta- analysis of prospective studies. *Neurol Sci* 2022; 43: 999 - 1006.
 74. Yaneva-Sirakova T, Petrov I, Traykov L, et al. ESH Working Group on Hypertension and Brain. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring: from silent to whispering brain damage. *Blood Press* 2023; 32: 2208228.
 75. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension* 2012; 60: 512 - 517.
 76. Narita K, Hoshida S, Kario K. Short- to long-term blood pressure variability: Current evidence and new evaluations. *Hypertens Res* 2023; 46: 950 - 958.
 77. Zhao X, Hui Y, Li J, et al. Higher Long-Term Visit-to-Visit Blood Pressure Variability Is Associated With Severe Cerebral Small Vessel Disease in the General Population. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2025; 27: e14943.
 78. Godin O, Tzourio C, Maillard P, et al. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation* 2011; 123: 266 - 273.
 79. Tully PJ, Yano Y, Launer LJ, et al. Variability in Blood Pressure and Brain Health Consortium $\ddagger$: Variability in Blood Pressure and Brain Health Consortium Association Between Blood Pressure Variability and Cerebral Small-Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e013841.
 80. Ma Y, Song A, Viswanathan A, et al. Blood Pressure Variability and Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Cohorts. *Stroke* 2020; 51: 82 - 89.
 81. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996; 27:130 - 135.
 82. Godai K, Kabayama M, Gondo Y, et al. SONIC study group. Day-to-day blood pressure variability is associated with lower cognitive performance among the Japanese community-dwelling oldest-old population: the SONIC study. *Hypertens Res* 2020; 43: 404 - 411.
 83. Ernst ME, Ryan J, Chowdhury EK, et al. Long-Term Blood Pressure Variability and Risk of Cognitive Decline and Dementia Among Older Adults. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e019613.
 84. Fujiwara T, Hoshida S, Kanegae H, et al. Exaggerated blood pressure variability is associated with memory impairment in very elderly patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018; 20: 637 - 644.
 85. den Brok MGHE, van Dalen JW, Marcum ZA, et al. Year-by-Year Blood Pressure Variability from Midlife to Death and Lifetime Dementia Risk. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e2340249.
 86. Matsumoto A, Satoh M, Kikuya M, et al. Day-to-day variability in home blood pressure is associated with cognitive decline: the Ohasama study. *Hypertension* 2014; 63: 1333 - 1338.
- Disfunción neurovascular mediada por la hipertensión arterial.**
87. Cunha P, Agabiti Rosei E, Silva C, et al. Cerebral small vessels diseases in hypertension. In: *In Hypertension and Brain Damage*. Antonio Coca, Editor. 2nd Edition. Springer International Publishing. Switzerland, 2024. Chapter 6, pp 71
 88. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol* 2019; 18: 684 - 696.
 89. Osvaldo Fustinoni. Riesgo cerebral e hipertensión arterial. En: *Hipertensión arterial, epidemiología, fisiología, fisiopatología, diagnóstico y terapéutica*. Hernán Gomez Llambi y Daniel Piskorz, Editores. Editorial Intermédica. Buenos Aires, 2013. Cap. 3. P11-15.
 90. Iadecola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron* 2017; 96: 17 - 42.
 91. Cortes-Canteli M, Iadecola C. Alzheimer's Disease and Vascular Aging: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 942 - 951.
 92. Iadecola C, Gottesman RF. Neurovascular and Cognitive Dysfunction in Hypertension, Epidemiology, Pathobiology, and Treatment. *Circ Res* 2019; 124: 1025 - 1044.
 93. Iadecola C, Smith EE. The Neurovasculome: Key Roles in Brain Health and Cognitive Impairment: A Scientific Statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2023; 54: e251 - e271
- Leucoaraiosis. Impacto del tratamiento antihipertensivo sobre su progresión.**
94. Vicario A, Cerezo GH. Fisiopatología de la demencia y el daño vascular cerebral en la hipertensión arterial. En: *Hipertensión arterial, epidemiología, fisiología, fisiopatología, diagnóstico y terapéutica*. Llambi HG y Piskorz D, editores. 1ra. Edición. Buenos Aires, Inter-Médica, 2013. Cap. 68, pp 334 - 336.
 95. Sierra C, Vicario A, Escoda O. Hypertension, cognitive decline, and dementia. In *Hypertension and Brain Damage*. Antonio Coca, Editor. Springer International Publishing. Switzerland, 2016. Chapter 15, pp 197 - 211
 96. Nasrallah IM, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Association of intensive vs standard blood pressure control with cerebral white matter lesions. *JAMA* 2019; 322: 524 -534.
 97. Longstrech WT, Manolio TA, Arnold A, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27: 1274 - 1215.
 98. Liao D, Cooper L, Cai J, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 1996; 27: 2262 - 2270.
 99. van Dijk EJ, Breteler MM, Schmidt R, et al. CASCADE Consortium. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension* 2004; 44: 625 - 630.
 100. Godin O, Tzourio C, Maillard P, et al. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C)-Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation* 2011; 123: 266 - 273.
 101. Veraaren BF, Vernooij MW, de Boer R, et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension* 2013; 61: 1354 - 1359.
 102. Rashid T, Li K, Toledo JB, Nasrallah I, et al. Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control with Regional Changes in Cerebral Small Vessel Disease Biomarkers: Post Hoc Secondary Analysis of the SPRINT MIND Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2023; 6: e231055.
 103. White WB, Wakefield DB, Moscufo N, et al. Effects of Intensive Versus Standard Ambulatory Pressure Control on Cerebrovascular Outcomes in Older People (INFINITY). *Circulation* 2019; 140: 1626 - 1635.
 104. Liu S, Wang M, Gu D, et al. Optimal systolic and diastolic blood pressure threshold that associated with lower risk of white matter hyperintensity progression. *Front Aging Neurosci* 2023; 15: 1254463.
 105. Markus HS, Egle M, Croall ID, et al. PRESERVE Study Team. PRESERVE: Randomized Trial of Intensive Versus Standard Blood Pressure Control in Small Vessel Disease. *Stroke* 2021; 52: 2484 - 2493.
 106. Su C, Wu H, Yang X, et al. The relation between antihypertensive treatment and progression of cerebral small vessel disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e26749.
 107. Obisesan TO. Hypertension and Cognitive Function. *Clin Geriatr Med* 2009; 25: 259 - 288.
 108. Vicario A, Martínez CD. Evaluación Del Daño Funcional Del Cerebro En Pacientes Hipertensos: Empleo Del Examen Cognitivo Mínimo. *Rev Fed Arg Cardiol* 2007; 36: 146 - 151.
 109. Vicario A, Del Sueldo M, Fernandez RA, et al. Cognition And Vascular Risk Factors: An Epidemiological Study. *Int J Hypertens* 2012; 2012: 783696. .

110. Vicario A, Cerezo GH, Del Sueldo M, et al. on behalf of the Heart-Brain Research Group in Argentina with the support of the Argentine Federation of Cardiology (FAC). Neurocognitive disorder in hypertensive patients. Heart-Brain Study. *Hipertens Riesgo Vasc* 2018; 35: 169 – 176.
 111. Vicario A, Seinhart D, Pawluk, et al. Factores de Riesgo, demencia y variaciones geográficas en individuos mayores de 60 años. Resultados comparativos de 3 ciudades de Argentina. Programa nacional de Alzheimer y otras demencias en Argentina. Ministerio Desarrollo Social. 2016 (Datos no publicados).
- Consecuencias cognitivo-conductuales de la hipertensión:**
Disfunción ejecutiva- Depresión de Inicio tardío.
112. Vicario A. El cerebro y el daño neuropsiquiátrico de la hipertensión arterial. Review. *Hipertens Riesgo Vasc* 2014; 31: 96 - 101.
 113. Vicario A, Cerezo GH. El impacto cognitivo-conductual de la hipertensión [The cognitive-behavioural impact of hypertension]. *Hipertens Riesgo Vasc* 2020; 37: 125 - 132.
 114. Labos E., Slachesky A., Torralva T., et al. Funciones Ejecutivas y córtex prefrontal. En Tratado de neuropsicología clínica. 2da Edición. Unidad VII, Pág. 453. Editorial Akadia 2019.
 115. Raz N, Rodrigue KM, Acker JD. Hypertension and the brain: vulnerability of pre-frontal regions and executive functions. *Behav Neurosci* 2003; 117: 1169 – 1180.
 116. Tzourio C, Laurent S, Debette S. Is hypertension associated with an accelerated aging of the brain? *Hypertension* 2014; 63: 894 - 903.
 117. Vicario A, Martinez CD, Baretto D, et al. Hypertension and cognitive decline: impact on executive function. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; 7: 598 - 604.
 118. Vicario A, del Sueldo MA, Zilberman JM, et al. Cognitive evolution in hypertensive patients: a six-year follow-up. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 281 - 285.
 119. Vicario A, Del Sueldo M, Zilberman J, et al. ¿Es la hipertensión arterial el componente clave en la asociación entre el síndrome metabólico, inflamación y deterioro cognitivo? *Rev Fed Arg Cardiol* 2011; 40: 343 - 348.
 120. Vicario A, Cerezo GH. The Heart and Brain Connection: Contribution of Cardiovascular Disease to Vascular Depression. *Heart and Mind* 2023; 7: 126 - 131.
 121. Alexopoulos, G.S., Meyers, B.S., Young, R.C., et al. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 915 - 922.
 122. Krishnan KRR, Mc Donald WM. Arteriosclerotic depression. *Medical Hypothesis* 1995; 44: 111 - 115.
 123. Salo KI, Scharfen J, Wilden ID, et al. Confining the Concept of Vascular Depression to Late-Onset Depression: A Meta-Analysis of MRI-Defined Hypertension Burden in Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder. *Front Psychol* 2019; 31: 1241.
 124. Teodorczuk A, O'Brien JT, Firbank MJ, et al. LADIS Group. White matter changes and late-life depressive symptoms: longitudinal study. *Br J Psychiatry* 2007; 191: 212 - 217.
 125. Firbank MJ, Teodorczuk A, van der Flier WM, et al. LADIS group. Relationship between progression of brain white matter changes and late-life depression: 3-year results from the LADIS study. *Br J Psychiatry* 2012; 201: 40 - 45.
 126. Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry* 2019; 9: 188.
 127. Taragano FE, Allegri R, Vicario A, et al. A double blind randomized clinical trial assessing the efficacy and safety of augmenting standard antidepressant therapy with nimodipine in the treatment of 'vascular depression'. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 254 - 260.
 128. Taragano FE, Bagnatti P, Allegri RF. A double-blind, randomized clinical trial to assess the augmentation with nimodipine of antidepressant therapy in the treatment of "vascular depression". *Int Psychogeriatr* 2005; 17: 487 - 498.
 129. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, et al. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 2013; 202: 329 - 335.
 130. Sandström YK, Ljunggren G, Wändell P, et al. Psychiatric comorbidities in patients with hypertension—a study of registered diagnoses 2009-2013 in the total population in Stockholm County, Sweden. *J Hypertens* 2016; 34: 414 - 420.
 131. Graham N, Smith DJ. Comorbidity of depression and anxiety disorders in patients with hypertension. Editorial Comment. *J Hypertens* 2016; 34: 397 - 398.
 132. Lim LF, Solmi M, Cortese S. Association between anxiety and hypertension in adults: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2021; 131: 96 - 119.
 133. Shah RM, Doshi S, Shah S, et al. Impacts of Anxiety and Depression on Clinical Hypertension in Low-Income US Adults. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2023; 30: 337 – 342.
 134. Polishchuk OY, Tashchuk VK, Barchuk NI, et al. Anxiety and depressive disorders in patients with arterial hypertension. *Wiad Lek* 2021; 74: 455 - 459.
 135. Seifaci A, Askarinejad A, Bazrafshan DH, et al. General Anxiety Disorder and Primary Hypertension: Is There a Link? *J Nerv Ment Dis* 2023; 211: 525 - 529.
 136. Cerezo GH, Conti P, De Cerchio AE, et al. Heart-Brain Federal Network. The clock drawing test as a cognitive screening tool for assessment of hypertension-mediated brain damage. *Hipertens Riesgo Vasc* 2021; 38: 13 - 20.
 137. Cerezo GH, Vicario A, Fernández R, et al. Prevalencia de depresión y ansiedad en la consulta cardiológica. Estudio EPICA (Estudio sobre la Prevalencia de depresión en pacientes Cardiovasculares) *Rev Fed Arg Cardiol* 2018; 47: 26 - 31.
 138. Vicario A, Fernández R, Enders J, et al. Prevalencia de ansiedad y depresión en pacientes con enfermedades cardiovasculares durante la pandemia COVID-19. *Rev Fed Arg Cardiol* 2020; 49: 115.
 139. Cerezo GH, Vicario A. Prevalencia de ansiedad y depresión en pacientes con enfermedad cardiovascular durante la pandemia COVID-19. *Vertex Rev Arg Psiquiatr* 2021; 32: 5 - 12.
 140. Duman H, Duman H, Puşuroğlu M, et al. Anxiety disorders and depression are associated with resistant hypertension. *Adv Clin Exp Med* 2024; 33: 111 – 118.
 141. Hamam MS, Kunjummen E, Hussain MS, et al. Anxiety, Depression, and Pain: Considerations in the Treatment of Patients with Uncontrolled Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2020; 22: 106.
 142. Shahimi NH, Lim R, Mat S, et al. Association between mental illness and blood pressure variability: a systematic review. *Biomed Eng Online* 2022; 21: 19.
 143. Johnson HM. Anxiety and Hypertension: Is There a Link? A Literature Review of the Comorbidity Relationship Between Anxiety and Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2019; 21: 66.
 144. Bajkó Z, Szekeres CC, Kovács KR, et al. Anxiety, depression and autonomic nervous system dysfunction in hypertension. *J Neurol Sci* 2012; 317: 112 - 116.
 145. Hajjar I, Quach L, Yang F, et al. Hypertension, white matter hyperintensities, and concurrent impairments in mobility, cognition, and mood: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2011; 123: 858 - 865.
- Hipertensión arterial y riesgo y demencia en adultos mayores.**
146. Corrada MM, Brookmeyer R, Berlau D, et al. Prevalence of dementia after age 90: results from the 90+ study. *Neurology* 2008; 71: 337 - 343.
 147. Corrada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A, et al. Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: the 90+ study. *Ann Neurol* 2010; 67: 114 - 121.
 148. Corrada MM, Hayden KM, Paganini-Hill A, et al. Age of onset of hypertension and risk of dementia in the oldest-old: The 90+ Study. *Alzheimers Dement* 2017; 13: 103 - 110.
 149. De Cerchio AE, Parras J, Vicario A, et al. Deterioro Cognitivo y Rigidez Arterial. *Rev Fed Arg de Cardiol* 2015; 44 (Supl.1 HTA); 28 - 32.
 150. Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the hypertension in the very elderly trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 683 - 689.
 151. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255 - 3264.
 152. Trompet S, Westendorp RG, Kamper AM, et al. Use of calcium antagonists and cognitive decline in old age. The Leiden 85-plus study. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 306 - 308.

153. Peters R, Collerton J, Granic A, et al. Antihypertensive drugs use and risk of cognitive decline in the very old man observational study- the Newcastle 85+ Study. *J Hypertens* **2015**; 33: 2156 - 2164.
154. Streit S, Poortvliet RKE, Gussekloo 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* **2018**; 7: 545 - 550.
155. Ogliari G, Westendorp RG, Muller M, et al. Blood pressure and 10-year mortality risk in the Milan Geriatrics 75+ Cohort Study: role of functional and cognitive status. *Age Ageing* **2015**; 44: 932 - 937.

Factores de Riesgo asociados a la hipertensión arterial.

La suma es mayor que sus partes.

156. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC) & Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación. (2019). 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo: Resultados definitivos (1a ed.). Ciudad Autónoma de Buenos Aires: INDEC; Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación. Disponible en: https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf. Acceso marzo 2026.
157. Delucchi AM, Majul CR, Vicario A, et al. en representación de los investigadores del Registro Nacional de Hipertensión Arterial (RENATA 2). Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Características epidemiológicas de la hipertensión arterial en la Argentina. Estudio RENATA 2. *Rev Argent Cardiol* **2017**; 85: 340 - 346.
158. Foro de Colesterol de la República Argentina. Llamado a la acción para la prevención de enfermedades cardiovasculares mediante el control del colesterol en la República Argentina. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Lípidos, Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología y World Heart Federation; **2021**. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmninnibpcapjcgclcfndmkaj/https://world-heart-federation.org/wp-content/uploads/Argentina-Cholesterol-Call-to-Action-8-June-2022.pdf>. Acceso marzo 2026.
159. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, et al. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* **2005**; 65: 545 - 551.
160. Schrader B, Schrader J, Elsässer A, et al. Influence of cardiovascular risk factors on arterial hypertension and mild cognitive impairment in 4602 participants of the ELITE study. *J Hypertens* **2020**; 38: 2475 - 2481.
161. Cox SR, Lyall DM, Ritchie SJ, et al. Associations between vascular risk factors and brain MRI indices in UK Biobank. *Eur Heart J* **2019**; 40: 2290 - 2300.
162. Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, et al. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurology* **2006**; 5: 735 - 741.
163. Cerezo GH, Fernandez RH, Vicario A. on behalf of Heart and Brain Federal Network's Researchers in Argentina. Predicting cognitive function and dementia risk in patients with hypertension. *Hypertens Res* **2024**; 47: 1728 - 1734.

Colesterol

164. Anstey KJ, Ashby-Mitchell K, Peters R. Updating the Evidence on the Association between Serum Cholesterol and Risk of Late-Life Dementia: Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis* **2017**; 56: 215 - 228.
165. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* **2001**; 322: 1447 - 1451.
166. Kivipelto M, Helkala EL, Niemi T, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: a population-based study. *Neurology* **2001**; 56: 1683 - 1689.
167. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, et al. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* **2005**; 64: 277 - 281.
168. Helzner EP, Luchsinger JA, Scarmeas N, et al. Contribution of vascular risk factors to the progression in Alzheimer disease. *Arch Neurol* **2009**; 66: 343 - 348.
169. Solomon A, Kåreholt I, Ngandu T, et al. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology* **2007**; 68: 751 - 756.
170. Santos IS, Bittencourt MS, Goulart AC, et al. Lipid profile and cognitive decline in middle-aged adults: The ELSA-Brasil study. *Alzheimers Dement* **2025**; 21: 412 - 421.

171. Moroney JT Low-Density Lipoprotein Cholesterol and the Risk of Dementia with Stroke. *JAMA* **1999**; 282: 254 - 260.
172. Shang G, Shao Q, Lv K, et al. Hypercholesterolemia and the Increased Risk of Vascular Dementia: a Cholesterol Perspective. *Curr Atheroscler Rep* **2024**; 26: 435 - 449.
173. Schilling S, Tzourio C, Soumaré A, et al. Differential associations of plasma lipids with incident dementia and dementia subtypes in the 3C Study: A longitudinal, population-based prospective cohort study. *PLoS Med* **2017**; 14: e1002265.
174. Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, et al. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women. *Arch Neurol* **2002**; 59: 378 - 384.
175. Helzner EP, Luchsinger JA, Scarmeas N, et al. Contribution of vascular risk factors to the progression in Alzheimer disease. *Arch Neurol* **2009**; 66: 343 - 348.
176. Mielke MM, Zandi PP, Sjögren M, et al. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology* **2005**; 64: 1689 - 1695.
177. Reitz C, Tang MX, Manly J, et al. Plasma lipid levels in the elderly are not associated with the risk of mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* **2008**; 25: 232 - 237.
178. Peters R, Xu Y, Antikainen R, et al. Evaluation of High Cholesterol and Risk of Dementia and Cognitive Decline in Older Adults Using Individual Patient Meta-Analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* **2021**; 50: 318 - 325.
179. Zhou Z, Moran C, Murray AM, et al. Association of Year-to-Year Lipid Variability with Risk of Cognitive Decline and Dementia in Community-Dwelling Older Adults. *Neurology* **2025**; 104: e210247.
180. Lee M, Lee KJ, Kim J, et al. Low-density lipoprotein cholesterol levels and risk of incident dementia: a distributed network analysis using common data models. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2025**; 96: 981 - 989.
181. Hansen SB, Wang H. The shared role of cholesterol in neuronal and peripheral inflammation. *Pharmacol Ther* **2023**; 249: 108486.
182. Morley JE, Banks WA. Lipids and Cognition. *J Alzheimers Dis* **2010**; 20: 737 - 747.
183. McFarlane O, Kędziora-Kornatowska K. Cholesterol and Dementia: A Long and Complicated Relationship. *Curr Aging Sci* **2020**; 13: 42 - 51.
184. Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* **2021**; 20: 68 - 80. Erratum in: *Lancet Neurol* **2021**; 20: e2.
185. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, 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 - 1356.
186. Rodrigue KM, Rieck JR, Kennedy KM, et al. Risk factors for -amyloid deposition in healthy aging: vascular and genetic effects. *JAMA Neurol* **2013**; 70: 600 - 606.
187. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E ϵ 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* **1998**; 17: 14 - 20.
188. Solomon A, Kåreholt I, Ngandu T, et al. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology* **2007**; 68: 751 - 756.

Diabetes Mellitus

189. Barbiellini AC, Fayosse A, Dumurgier J, et al. Association Between Age at Diabetes Onset and Subsequent Risk of Dementia. *JAMA* **2021**; 325: 1640 - 1649.
190. Song J, Bai H, Xu H, et al. HbA1c Variability and the Risk of Dementia in Patients with Diabetes: A Meta-Analysis. *Int J Clin Pract* **2022**; 2022: 7706330.
191. Moran C, Lacy ME, Whitmer RA, et al. Glycemic Control Over Multiple Decades and Dementia Risk in People with Type 2 Diabetes. *JAMA Neurol* **2023**; 80: 597 - 604.
192. Xue M, Xu W, Ou YN, et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev* **2021**; 71: 11452.
193. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes-2025. *Diabetes Care* **2025**; 48: S27 - S49.

194. Yen FS, Wei JC, Yip HT, et al. Diabetes, Hypertension, and the Risk of Dementia. *J Alzheimers Dis* 2022; 89: 323 - 333.
195. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17: 591 - 604.
196. Michailidis M, Moraitou D, Tata DA, et al. Alzheimer's Disease as Type 3 Diabetes: Common Pathophysiological Mechanisms between Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 2687.
197. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 591 - 604.
198. Mattishent K, Loke YK. Bi-directional interaction between hypoglycaemia and cognitive impairment in elderly patients treated with glucose-lowering agents. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 41 - 52.
199. American Diabetes Association. Older adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 2024; 47: S275 - S287.
200. Zheng B, Su B, Ahmadi-Abhari S, et al. Dementia risk in patients with type 2 diabetes: comparing metformin with no pharmacological treatment. *Alzheimers Dement* 2023; 19: 5681 - 5689.
201. Chen PC, Hong CT, Chen WT, et al. Metformin adherence reduces the risk of dementia in patients with diabetes: a population-based cohort study. *Endocr Pract* 2023; 29: 247 - 253.
202. Luchsinger JA, Ma Y, Christophi CA, et al. Diabetes prevention program research group. Metformin, lifestyle intervention, and cognition in the diabetes prevention program outcomes study. *Diabetes Care* 2017; 40: 958 - 965.
203. Sun M, Chen WM, Wu SY, et al. Metformin in elderly type 2 diabetes mellitus: dose-dependent dementia risk reduction. *Brain* 2024; 147: 1474 - 1482.
204. Hui EK, Mukadam N, Kohl G, et al. Effect of diabetes medications on the risk of developing dementia, mild cognitive impairment, or cognitive decline: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2025; 104: 627 - 648.
205. Tang H, Donahoo WT, DeKosky ST, et al. GLP-1RA and SGLT2i Medications for Type 2 Diabetes and Alzheimer Disease and Related Dementias. *JAMA Neurol* 2025; 82: 439 - 449.
206. Tsai YF, Liao PL, Wei JC. Neurodegeneration and stroke after semaglutide and tirzepatide in patients with diabetes and obesity. *JAMA Network Open* 2025; 8: e2521016.
207. Tian S, Jiang J, Wang J, et al. Comparison on cognitive outcomes of anti-diabetic agents for type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2023; 39: e3673.
218. Stefansdottir H, Arnar DO, Aspelund T, et al. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts. *Stroke* 2013; 44: 1020 - 1025.
219. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008; 29: 2125 - 2132.
220. Kühne M, Krisai P, Coslovsky M, et al. Swiss-AF Investigators. Silent brain infarcts impact on cognitive function in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2022; 43: 2127 - 2135.
221. Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1990 - 1997.
222. Chen LY, Lopez FL, Gottesman RF, et al. Atrial fibrillation and cognitive decline—the role of sub-clinical cerebral infarcts: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 2014; 45: 2568 - 2574.
223. van Veluw SJ, Shih AY, Smith EE, et al. Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts. *Lancet Neurol* 2017; 16: 730 - 740.
224. Wang Z, van Veluw SJ, Wong A, et al. Risk factors and cognitive relevance of cortical cerebral microinfarcts in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2016; 47: 2450 - 2455.
225. Doehner W, Boriani G, Potpara T, et al. Atrial fibrillation burden in clinical practice, research, and technology development: a clinical consensus statement of the European Society of Cardiology Council on Stroke and the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2025; 27: eua019.
226. Tang SC, Liu YB, Lin LY, et al. Association between atrial fibrillation burden and cognitive function in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2023; 377: 73 - 78.
227. Rotschild O, Le B, Gokcal E, et al. The Effects of Atrial Fibrillation Burden on Cognitive Function and Brain Structure. *Stroke* 2025; 56: s1.
228. Bunch TJ, May HT, Bair TL, et al. Atrial Fibrillation Patients Treated with Long-Term Warfarin Anticoagulation Have Higher Rates of All Dementia Types Compared with Patients Receiving Long-Term Warfarin for Other Indications. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003932.
229. Jacob V, Woller SC, et al. Time outside the therapeutic range in atrial fibrillation patients associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm* 2014; 11: 2206 - 2213.
230. Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 453 - 460.
231. Sagris D, Ntaios G, Buckley BJR, et al. Direct oral anticoagulants are associated with lower risk of dementia in patients with atrial fibrillation. *Eur J Intern Med* 2024; 121: 114 - 120.
232. Latif F, Nasir MM, Meer KK, et al. The effect of oral anticoagulants on the incidence of dementia in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev* 2024; 21: 200282.

Fibrilación auricular

208. Santos CY, Snyder PJ, Wu WC, et al. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: a review and synthesis. *Alzheimers Dement* 2017; 7: 69 - 87.
209. Dietzel J, Haeusler KG, Endres M. Does atrial fibrillation cause cognitive decline and dementia? *Europace* 2018; 20: 408 - 419.
210. Wang C, Du Z, Ye N, et al. Prevalence and prognosis of atrial fibrillation in a hypertensive population: A prospective cohort study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2023; 25: 335 - 342.
211. Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, et al. Atrial Fibrillation and Hypertension. *Hypertension* 2017; 70: 854 - 861.
212. Diener HC, Hart RG, Koudstaal PJ, et al. Atrial Fibrillation and Cognitive Function: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 612 - 619.
213. Rodríguez-García J, Ramos R, Ponjoan A, et al. Association between atrial fibrillation and dementia in a large population-based study in southern Europe. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2026; 79: 24 - 34.
214. Thacker EL, McKnight B, Psaty BM, et al. atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. *Neurology* 2013; 81: 119 - 125.
215. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, et al. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 158: 338 - 346.
216. Yu HK, Lew ZW, Franke KB, et al. Predictive role of atrial fibrillation in cognitive decline: a systematic review and meta-analysis of 2.8 million individuals. *Europace* 2022; 24: 1229 - 1239.
217. Dagres N, Chao TF, Fenelon G, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: what is the best practice? *Heart Rhythm* 2018; 15: e37 - e60.

Evaluación estructural y funcional del cerebro en pacientes hipertensos.

Algoritmo diagnóstico.

233. Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, et al. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurology* 2006; 5: 735 - 741.

Resonancia magnética. Escala de Fazekas.

234. Ferrari J, Pontello N, Richly P, et al. Neuroimágenes estructurales en demencias para el consultorio general [Structural neuroimaging in dementia for outpatient clinic visit]. *Vertex* 2014; 25: 447 - 457.
235. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leukoaraiosis. *Arch Neurol* 1987; 44: 21 - 23.
236. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149: 351 - 356.

Referencias test del reloj

237. Hazan E, Frankenburg F, Brenkel M, et al. The test of time: a history of clock drawing. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018; 33: e22 - e30.
238. Geschwind N, Kaplan E. A human cerebral disconnection syndrome. A preliminary report. *Neurology* 1962; 12: 675 - 685.

239. Shulman K, Shedletsky R, Silver I. The challenge of time: Clock-drawing and cognitive function in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1986; 1: 135 – 140.
 240. Shulman KI. Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 548 – 561.
 241. Borson S, Brush M, Gil E, et al. The Clock Drawing Test: utility for dementia detection in multiethnic elders. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999; 54: M534 – M540.
 242. Lorentz WJ, Scanlan JM, Borson S. Brief screening tests for dementia. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 723 - 733.
 243. Gomes-Osman J, Borson S, Toro-Serey C, et al. Digital Clock and Recall: a digital, process-driven evolution of the Mini-Cog. *Front Hum Neurosci* 2024; 18: 1337851.
 244. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 695 - 699.
 245. Nyborn JA, Himali JJ, Beiser AS, et al. The Framingham Heart Study clock drawing performance: normative data from the offspring cohort. *Exp Aging Res* 2013; 39: 80 - 108.
 246. Labos E, Vicario A, Cerezo G, et al. Perfiles cognitivos en pacientes hipertensos. Utilidad del test del reloj [Cognitive profile in hypertensive patients. Usefulness of the Clock Drawing Test]. *Vertex* 2022; 23: 5 - 12.
 247. Vicario A, Cerezo GH. Evaluación neuropsicológica en la hipertensión arterial. En: Hipertensión arterial, epidemiología, fisiología, fisiopatología, diagnóstico y terapéutica. Llambi HG y Piskorz D, editores. 1ra. Edición. Buenos Aires, Inter-Medica, 2013. Cap. 86, pp 411-414.
 248. Vicario A, Scutтери A, Manios E, et al. Detection of cognitive impairment and dementia in clinical practice. In: In Hypertension and Brain Damage. Antonio Coca, Editor. 2nd Edition. Springer International Publishing. Switzerland, 2024. Chapter 19, pp 283-93.
- Evaluación conductual. Ansiedad y depresión.**
249. Zigmond A, Snaith R. The hospital anxiety depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361 - 370.
 250. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. Cuestionario de Salud del Paciente-2: Validez de un cuestionario de detección de depresión de dos ítems. *Medical Care* 2003; 41: 1284 - 1292.
 251. Costantini L, Pasquarella C, Odone A, et al. Screening for depression in primary care with Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9): A systematic review. *J Affect Disord* 2021; 279: 473 - 483.
 252. Levis B, Sun Y, He C, et al. Accuracy of the PHQ-2 Alone and in Combination With the PHQ-9 for Screening to Detect Major Depression: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2020; 323: 2290 - 2300.
 253. Bueno H, Deaton C, Farrero M, et al; ESC Scientific Document Group. 2025 ESC Clinical Consensus Statement on mental health and cardiovascular disease: developed under the auspices of the ESC Clinical Practice Guidelines Committee. *Eur Heart J* 2025; 46: 4156 – 4225.
 254. Grubb NR, O'Carroll R, Walton K, et al. Measuring anxiety and depression in the first week after myocardial infarction: performance of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychosom Med* 1996; 58: 235 - 241.
 255. Soares-Filho GL, Freire RC, Biancha K, et al. Use of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a cardiac emergency room: chest pain unit. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64: 209 - 214.
 256. Martin CR, Lewin RJ, Thompson DR. A confirmatory factor analysis of the Hospital Anxiety and Depression Scale in coronary care patients following acute myocardial infarction. *Psychiatry Res* 2003; 120: 85 - 94.
 257. Bambauer KZ, Locke SE, Aupont O, et al. Using the Hospital Anxiety and Depression Scale to screen for depression in cardiac patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2005; 27: 275 - 284.
- Intervenciones terapéuticas cardiovasculares con impacto sobre la función cognitiva. Antihipertensivos**
258. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, et al. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80: 2361 - 2371.
 259. Delucchi AM, Majul CR, Vicario A, et al. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Características epidemiológicas de la hipertensión arterial en Argentina. Estudio RENATA 2. *Rev Fed Arg Cardiol* 2017; 46: 91 - 95
 260. Vicario A, Coca A, Gasecki D, et al. On behalf of the ESH WG on Hypertension and Brain. Scientific Newsletter. Update on Hypertension Management 2019; 20(73).
 261. Vicario A, Cerezo GH, Coca A, et al. Efectos del tratamiento y las drogas antihipertensivas sobre la función cognitiva: deterioro cognitivo, demencia y enfermedad de Alzheimer. *Rev Fed Arg Cardiol* 2019; 48: 98.
 262. Coca A, Vicario A, Cunha, et al. How to prevent cognitive decline and dementia in hypertension. In: Hypertension and Brain Damage. Antonio Coca, Editor. 2nd Edition. Springer International Publishing. Switzerland, 2024. Chapter 20, pp 295-10.
 263. Gironacci MM, Vicario A, Cerezo GH, et al. The Depressor Axis of the Renin-Angiotensin System and Brain Disorders. A Translational Approach. *Clinical Science (Lond)* 2018; 132: 1021 - 1038.
 264. Vicario A, Cerezo GH, De Cerchio EA, et al. Efecto de los ARA II sobre el sistema nervioso central, sistema nervioso periférico, órganos de los sentidos y cognición. En: Toma de Posición: Antagonista de los receptores AT1 de Angiotensina II (ARA II) en Hipertensión y Patologías asociadas. Mario Bendersky y Fernando Filippini Editores. SAHA. Buenos Aires, 2018. pp 20-21.
 265. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347 - 1351.
 266. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Systolic Hypertension in Europe Investigators. Arch Intern Med* 2002; 162: 2046 - 2052.
 267. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Burnier M, et al. Intensive blood pressure lowering prevents mild cognitive impairment and possible dementia and slows development of white matter lesions in brain: the SPRINT Memory and Cognition IN Decreased Hypertension (SPRINT MIND) study. *Blood Press* 2018; 27: 247 - 248.
 268. The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 548 - 549.
 269. In't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, et al. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging* 2001; 22: 407 - 412.
 270. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomized trial. *Br Med J* 2002; 324: 699702.
 271. PROGRESS collaborative group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack *Lancet* 2001; 358: 1033 - 1041.
 272. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. 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 - 1075.
 273. Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the hypertension in the very elderly trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 683 - 689.
 274. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 875 - 884
 275. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255 - 3264.
 276. Corrada MM, Hayden KM, Paganini-Hill A, et al. Age of Onset of Hypertension and Risk of Dementia in the Oldest-Old: The 90+ Study. *Alzheimers Dement* 2017; 13: 103 - 110.
 277. Trompet S, Westendorp RG, Kamper AM, et al. Use of calcium antagonists and cognitive decline in old age. The Leiden 85-plus study. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 306 - 308.

278. Streit S, Poortvliet RKE, Gussekloo 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* 2018; 7: 545 - 550.
 279. Ogliari G, Westendorp RG, Muller M, et al. Blood pressure and 10-year mortality risk in the Milan Geriatrics 75+ Cohort Study: role of functional and cognitive status. *Age Ageing* 2015; 44: 932 - 937.
 280. Peters R, Collerton J, Granic A, et al. Antihypertensive drugs use and risk of cognitive decline in the very old man observational study- the Newcastle 85+ Study. *J Hypertens* 2015; 33: 2156 - 2164.
 281. Birns J, Morris R, Donaldson N, et al. 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 - 1914.
 282. He Chang-Quan, W. Hui, W. Chao-Min, et al. The association of antihypertensive medication use with risk of cognitive decline and dementia: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 1295 - 1305.
 283. Marpillat N, Damier P, Bachoud-Lévi AC. Do all antihypertensive classes improve global or specific cognitive functions? A meta-analysis. *J Hypertens* 2013; 31: 2119 - 2128.
 284. Rouch L, Cestac P, Hanon O, et al. Antihypertensive drugs and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *CNS Drugs* 2015; 29: 113 - 130.
 285. Xu G, Bai F, Lin X, Wang Q. Association between antihypertensive drug use and the incidence of cognitive decline and dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BioMed Res Int* 2017; 2017: 4368474.
 286. Hughes D, Judge C, Murphy R, et al. Association of Blood Pressure Lowering with Incident Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2020; 323: 1934 - 1944.
 287. Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol* 2020; 19: 61 - 70.
 288. Peters R, Xu Y, Fitzgerald O, et al. Dementia risk REDuCTION (DIRECT) collaboration. Blood pressure lowering and prevention of dementia: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2022; 43: 4980 - 4990.
 289. Lennon MJ, Lipnicki DM, Lam BCP, et al. as the Cohort Studies of Memory in an International Consortium (COSMIC) Group. Blood Pressure, Antihypertensive Use, and Late-Life Alzheimer and Non-Alzheimer Dementia Risk: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Neurology* 2024; 103: e209715.
 290. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 781 - 785.
 291. Pérez-Stable, Halliday R, Gardiner PS, et al. The effects of propranolol on cognitive function and quality of life: a randomized trial among patients with diastolic hypertension *Am J Med* 2000; 108: 359 - 365.
 292. Hajjar I, Catoe H, Sixta S, et al. Cross-sectional and longitudinal association between antihypertensive medications and cognitive impairment in an elderly population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 67 - 73.
 293. Rosenberg PB, Mielke MM, Tschanz J, et al. Effects of cardiovascular medications on rate of functional decline in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 883 - 892.
 294. Holm H, Ricci F, Di Martino G, et al. Beta-blocker therapy and risk of vascular dementia: A population-based prospective study. *Vasc Pharmacol* 2020; 125-126: 106649.
 295. Beaman EE, Bonde AN, Larsen SMU, et al. Blood-brain barrier permeable β -blockers linked to lower risk of Alzheimer's disease in hypertension. *Brain* 2023; 146: 1141 - 1151.
 296. Gelber RP, Webster Ross G, Petrovitch H, et al. Antihypertensive medication uses and risk of cognitive impairment. The Honolulu-Asia Aging Study. *Neurology* 2013; 81: 888 - 895.
 297. Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, et al. for the Cache County Study Group. Antihypertensive Medication Use and Incident Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 689 - 692.
 298. DeLoach T, Beall J. Diuretics: A possible keystone in upholding cognitive health. *Ment Health Clin [Internet]* 2018; 8: 33 - 40.
 299. Tully PJ, Hanon O, Cosh S, et al. Diuretic antihypertensive drugs and incident dementia risk: a systematic review. meta-analysis and meta-regression of prospective studies *J Hypertension* 2016; 34: 1027 - 1035.
 300. van Middelaar T, van Vught LA, Moll van Charante EP, et al. Lower dementia risk with different classes of antihypertensive medication in older patients. *J Hypertens* 2017; 35: 2095 - 2101.
 301. Peters R. No clear relationship between antihypertensive class and cognitive function over 12 months in a cohort study of community-dwelling adults aged 80 and over. *Ther Adv Chronic Dis* 2019; 31: 10:2040622318820849.
 302. Coca A. Hypertension and vascular dementia in the elderly: the potential role of anti-hypertensive agents. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 1045 - 1054.
 303. Rouch L, Cestac P, Hanon O, et al. Antihypertensive drugs prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. *CNS Drugs* 2015; 29: 113 - 130.
 304. Anderson C, Teo K, Gao P, et al. Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Lancet Neurol* 2011; 10: 43 - 53.
 305. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875 - 886.
 306. Skoog I, Lithell H, Hansson L, et al. SCOPE Study Group. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens* 2005; 18: 1052 - 1059.
 307. Hajjar I, Hart M, Milberg W, et al. The rationale and design of the antihypertensives and vascular, endothelial, and cognitive function (AVEC) trial in elderly hypertensives with early cognitive impairment: Role of the renin angiotensin system inhibition *BMC Geriatrics* 2009; 9: 48 - 58.
 308. Li NC, Lee A, Whitmer RA, et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *Br Med J* 2010; 340: b5465.
 309. Sink KM, Leng X, Williamson J, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1195 - 1202.
 310. den Brok MGHE, van Dalen JW, Abdulrahman H, et al. Antihypertensive Medication Classes and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2021; 22: 1386 - 1395.
 311. Liampas I, Hatzimanolis A, Siokas V, et al. Antihypertensive Medication Class and the Risk of Dementia and Cognitive Decline in Older Adults: A Secondary Analysis of the Prospective HELIAD Cohort. *J Alzheimers Dis* 2022; 89: 709 - 719.
- Estatinas.**
312. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Assessment of adverse effects attributed to statin therapy in product labels: a meta-analysis of double-blind randomised controlled trials. *Lancet* 2026; 407: 689 - 703.
 313. The Lancet. Statin safety: when warnings outlive the evidence. *Lancet* 2026; 407: 649.
 314. Heart Protective Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7 - 22.
 315. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623 - 1630.
 316. McGuinness B, Craig D, Bullock R, et al. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (1): CD003160.
 317. Zandi PP, Sparks DL, Khachaturian AS, et al. Cache County Study investigators. Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 217 - 224.
 318. Rea TD, Breitner JC, Psaty BM, et al. Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 2005; 62: 1047 - 1051.
 319. Schrijvers EMC, Verjaaren BFJ, Koudstald PJ, et al. Is Dementia incidence declining? Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology* 2012; 78: 1456 - 1463.

320. Cramer C, Haan MN, Galea S, et al. Use of statin and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study. *Neurology* **2008**; 71: 344 - 350.
 321. Poly TN, Islam MM, Walther BA, et al. Association between Use of Statin and Risk of Dementia: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Neuroepidemiology* **2020**; 54: 214 - 226.
 322. Zhu X, Shen L, Chen Y, et al. Statin use and risk of dementia and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* **2025**; 16: 1349211.
 323. Zhang X, Wen J, Zhang Z. Statins use and risk of dementia: A dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* **2018**; 97: e11304.
 324. Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, et al. Statins and cognition: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* **2021**; 96: 2344 - 2356.
 325. Samaras K, Makkar SR, Crawford JD, et al. Effects of Statins on Memory, Cognition, and Brain Volume in the Elderly. *J Am Coll Cardiol* **2019**; 74: 2554 -2568.
 326. Zhou Z, Ryan J, Ernst ME, et al. Effect of Statin Therapy on Cognitive Decline and Incident Dementia in Older Adults. *J Am Coll Cardiol* **2021**; 77: 3145 - 3156.
 327. Goldstein LB, Toth PP, Dearborn-Tomazos JL, et al. American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Aggressive LDL-C Lowering and the Brain: Impact on Risk for Dementia and Hemorrhagic Stroke: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2023**; 43: e404 - e442.
 328. Bosch J, O'Donnell M, Swaminathan B, et al. HOPE-3 Investigators. Effects of blood pressure and lipid lowering on cognition: Results from the HOPE-3 study. *Neurology* **2019**; 92: e1435 - e1446.
 329. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Design and rationale of the REVENTABLE trial. *JAMA Neurol* **2023**; 80: 734 - 742.
 330. Joseph J, Pajewski NM, Dolor RJ, et al. PREVENTABLE Trial Research Group. Pragmatic evaluation of events and benefits of lipid lowering in older adults (PREVENTABLE): Trial design and rationale. *J Am Geriatr Soc* **2023**; 71: 1701 -1713.
 331. Prince M, Bryce R and Ferri C. Alzheimer's disease International. The Benefits of early diagnosis and intervention. World Alzheimer Report **2011**. Disponible en: <http://www.alz.co.uk/research/world-report> Acceso Marzo 2026.
 332. McGuinness B, O'Hare J, Craig D, et al. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* **2010**; (8): CD007514.
 333. Sano M, Bell KL, Galasko D, et al. A randomized, Double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology* **2011**; 77: 556 - 563.
- Ejercicio**
334. Tari AR, Walker TL, Huuha AM, et al. Neuroprotective mechanisms of exercise and the importance of fitness for healthy brain ageing. *Lancet* **2025**; 405: 1093 - 1118.
 335. Iso-Markku P, Kujala UM, Knittle K, et al. Physical activity as a protective factor for dementia and Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case-control studies. *Br J Sports Med* **2022**; 56: 701 - 709.
 336. Livingston G, Huntley J, Liu KY, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet* **2024**; 404: 572 - 628.
 337. Schmidt R, Schmidt H, Curb JD, et al. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study. *Ann Neurol* **2002**; 52: 168 - 174.
 338. Kravitz BA, Corrada MM, Kawas CH. Elevated C-reactive protein levels are associated with prevalent dementia in the oldest-old. *Alzheimers Dement* **2009**; 5: 318 - 323.
 339. Singh-Manoux A, Dugravot A, Brunner E, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein as predictors of cognitive decline in late midlife. *Neurology* **2014**; 83: 486 - 493.
 340. Darweesh SKL, Wolters FJ, Ikram MA, et al. Inflammatory markers and the risk of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Alzheimers Dement* **2018**; 14: 1450 - 1459.
 341. Öhman H, Savikko N, Strandberg TE, et al. Effects of Exercise on Cognition: The Finnish Alzheimer Disease Exercise Trial: A Randomized, Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc* **2016**; 64: 731 - 738.
 342. Chen FT, Etnier JL, Chan KH, et al. Effects of Exercise Training Interventions on Executive Function in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med* **2020**; 50: 1451 - 1467.
 343. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med* **2010**; 72: 239 - 252.
 344. Singh B, Bennett H, Miatke A, et al. Effectiveness of exercise for improving cognition, memory and executive function: a systematic umbrella review and meta-meta-analysis. *Br J Sports Med* **2025**; 59: 866 - 876.
 345. James SN, Chiou YJ, Fatih N, et al. Timing of physical activity across adulthood on later-life cognition: 30 years follow-up in the 1946 British birth cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2023**; 94: 349 - 356.
 346. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2-year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomized controlled trial. *Lancet* **2015**; 385: 2255 - 2263.
 347. Rosenberg A, Ngandu T, Rusanen M, et al. Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: The FINGER trial. *Alzheimers Dement* **2018**; 14: 263 - 270.
 348. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* **1999**; 99: 2192 - 2217.
 349. Stagnaro JC, Cía A, Vázquez N, et al. Estudio epidemiológico de salud mental en población general de la República Argentina [Epidemiological study of mental health in the general population of Argentina]. *Vertex* **2018**; 29: 275 - 299.
 350. Pearce M, Garcia L, Abbas A, et al. Association Between Physical Activity and Risk of Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* **2022**; 79: 550 - 559.
 351. Schuch FB, Vancampfort D, Richards J, et al. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias. *J Psychiatr Res* **2016**; 77: 42 - 51.
 352. Murri BM, Menchetti AM, Toni G, et al. Safety and Efficacy of Exercise for Depression in Seniors (SEEDS) Study Group. Physical exercise for late-life major depression. *Br J Psychiatry* **2015**; 207: 235 - 242.
 353. Blumenthal JA, Sherwood A, Rogers SD, ET AL. Understanding prognostic benefits of exercise and antidepressant therapy for persons with depression and heart disease: the UPBEAT study-rationale, design, and methodological issues. *Clin Trials* **2007**; 4: 548 - 559.



EL ANTIHIPERTENSIVO CON EFECTO CARDIOMETABÓLICO

40 mg: 28 y 30[*] comprimidos

80 mg: 28 y 30[*] comprimidos



[*]



[*] Presentación
no incluida en

dilcorán

Valsartán 80 • 160 • 320 mg

MUCHO MÁS QUE UN EXCELENTE ANTIHIPERTENSIVO

80 mg: 28, 30 y 56 [*] comp. recubiertos

160 mg: 28, 30 y 56 [*] comp. recubiertos

320 mg: 28 y 30 comp. recubiertos



[*]



[*] Presentación
no incluida en

Loplac®

LOSARTÁN POTÁSICO 50 • 100 mg

EL BLOQUEANTE DEL RECEPTOR 1 DE LA ANGIOTENSINA II (AT1)
DE MAYOR EXPERIENCIA DE USO Y EVIDENCIA DE ACTIVIDAD

50 mg: 30 y 60 comprimidos recubiertos

100 mg: 30 y 60 comprimidos recubiertos

