TESIS DE MAESTRÍA

Deterioro Cognitivo Mínimo e Hipertensión Arterial

Aproximación clínica-imagenológica asistida por Resonancia Magnética Funcional cerebral

Dra. Valentina Más

Profa. Adjta. Unidad Académica Médica 3

Director académico:

Dr. Rafael Radi, Prof. Dpto de Bioquímica, Facultad de Medicina. Director del CEINBIO

Tutores:

Dr. Álvaro Huarte, Ex Prof. UA Médica 3, Hospital Maciel. Internista, Intensivista

Dra. Margarita García Fontes, Profa. Agda. CUDIM. Imagenóloga

Colaboradores científicos:

Enrique Cuña, Físico Médico CUDIM

Dr. Sergio Dansilio, Prof. Neuropsicología del H. de Clínicas. Neurólogo. Magister en Ciencias Humanas.

Dr. Mario LLorens, Ex Prof. Agdo. UA Médica 3. Internista. Magister en Educación Médica.

Dra. Paola Spósito, Profa. Agda. UA Médica 3, Hospital Maciel. Internista.

Financiación del proyecto: no cuenta con financiación

Agradecimientos

En primer lugar, a Rafael Radi y Álvaro Huarte, por confiar en mí desde los inicios e introducirme en la investigación y medicina traslacional. Gracias por el apoyo, estímulo y oportunidades brindadas en este recorrido. A Margarita García Fontes, por la solidaridad en el conocimiento, las horas de trabajo, motivación y contagiar de entusiasmo en cada etapa.

Los aportes de Enrique Cuña y Sergio Dansilio han sido fundamentales y muy valiosos para la discusión en intercambio en la interdisciplinaridad.

A Mario Llorens por sus enseñanzas permanentes, su paciencia y escucha activa. A Paola Spósito, por el ejemplo de trabajo y compromiso.

A María José Vergara por el asesoramiento metodológico.

A la Profa. Verónica Torres por su apoyo, motivación y estímulo desde el inicio. Así como a todos los integrantes de la Unidad Académica Médica 3: docentes, posgrados y residentes, estudiantes y secretarias. A todo el equipo de la Policlínica de Hipertensión Arterial del Hospital Maciel.

El agradecimiento por el respaldo y aval de la Dirección del Hospital Maciel, desde la gestión de Álvaro Villar, y la rápida coordinación y comunicación en el CUDIM que facilitaron el trabajo.

Al CEINBIO y Departamento de Bioquímica por apoyarme en cada una de las instancias de presentación de avances de la tesis. A el CUDIM y al A Lic. Imagenología Javier Mattos por los aportes.

A las y los docentes del Departamento de Educación Médica por apoyarme en la última etapa de la tesis. Mujeres, docentes, investigadoras y madres: María Noel Álvarez, Lucía González, Verónica Tórtora, Luciana Silvera y Florencia Tomasina.

A Priscila Specht por el apoyo en las primeras etapas, y tantas horas de estudio compartidas. A María Noel Rivero por el compañerismo.

A mis amigas y amigos que la Facultad de Medicina me regaló y aquellas amistades que me han acompañado siempre. Mariana Moraes, Martín Notejane, Natalia Sica y Carlos Zunino.

A mi Familia, por el apoyo incondicional de siempre, el respeto y la comprensión.

Al mejor investigador, experimentador, entusiasta y reflexivo, que he conocido. A mi gran maestro, a mi hijo GAEL.

Índice

Glosario de abreviaturas 5

Resumen 6

Marco Teórico 7

Importancia del tema 7

Trastornos neurocognitivos 12

Queja cognitiva 13

Deterioro cognitivo mínimo 16

Demencia 22

Hipertensión arterial 29

Deterioro cognitivo mínimo e Hipertensión Arterial 32

Neuroimagen por resonancia en deterioro cognitivo: volumetría y RMf 36

Deterioro cognitivo, Hipertensión arterial y Resonancia Magnética funcional 41

Objetivos 45

Materiales y Métodos 46

Diseño del estudio 46

Población 46

Análisis estadístico 58

Consideraciones éticas 59

Asesoramiento a los pacientes 59

Resultados 60

Discusión 67

Conclusiones 72

Bibliografía 74

Anexo 1 87

Anexo 2 88

Anexo 3 90

Glosario de abreviaturas

TNC: Trastornos Neurocognitivos

QC: Queja cognitiva

DCM: Deterioro cognitivo mínimo

EA: Enfermedad de Alzheimer

DV: Demencia Vascular

DSM-5: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales-5

HTA: Hipertensión arterial

PA: Presión arterial

PAS: Presión arterial sistólica

PAD: Presión arterial diastólica

ESC: Sociedad Europea de Cardiología

FR: Factor de riesgo

MDPA: Monitoreo Domiciliario de Presión arterial

MAPA: Monitoreo ambulatorio de Presión arterial

RM: Resonancia Magnética

RMf: Resonancia magnética funcional

BOLD: Señal dependiente de oxígeno

AVD: escala para valoración de actividades de la vida diaria.

AVDI: escala para valoración de actividades instrumentales de la vida diaria.

RAPS4: Rapid Alcohol Problems Screen

HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale

MMSE: Mini Mental Test

SPAN: Digit Span (DGS)

TMT: test del trazo o Trail making test

MIS: Memory Impairment Screen

MoCA: Evaluación Cognitiva de Montreal

Resumen

Introducción: el Deterioro Cognitivo Mínimo es una entidad clínico-patológica bien definida caracterizada por la alteración de la memoria u otra función cognitiva con poca o nula afectación del funcionamiento del sujeto. La capacidad de revertir, estacionarse o evolucionar a demencia la hace un importante blanco de diagnóstico y terapéutico. La Hipertensión Arterial, principal causa de muerte, representa uno de los factores de riesgo más asociados a deterioro cognitivo y demencia, comprometiendo principalmente las funciones ejecutivas, como la memoria de trabajo.

Objetivo: contribuir al entendimiento de los mecanismos implicados en la pobre performance cognitiva, el Deterioro Cognitivo Mínimo, su eventual evolución a demencia y su relación con el control de la Hipertensión Arterial.

Métodos y Materiales: estudio analítico, longitudinal y prospectivo durante el período 2021-2023. Se trató de un estudio piloto y prueba de concepto. Se incluyeron diez sujetos hipertensos recientemente referidos a la Policlínica de Hipertensión Arterial, con test cognitivos alterados, entre 50 y 80 años, que otorgaron el consentimiento informado. Al momento de la captación se les realizó un cuestionario pre confeccionado acerca de datos patronímicos y características de su hipertensión arterial; pruebas de valoración cognitiva; una Resonancia Magnética cerebral con volumetría y funcional. Luego de la intervención terapéutica, con ajuste de tratamiento antihipertensivo y con control de cifras tensionales adecuadas e individualizadas a cada sujeto por 6 meses se realizaron nuevamente las pruebas cognitivas y resonancia. Con el propósito de realizar una correcta interpretación de los resultados se conformó una Comisión Interdisciplinaria de Análisis. Se analizaron los resultados teniendo en cuenta la severidad de la Hipertensión Arterial, los resultados de las pruebas cognitivas, los resultados de volumetrías de amígdalas e hipotálamos, y las activaciones cerebrales mediante señal dependiente de oxígeno con los paradigmas de memoria utilizados. Se realizó un análisis cualitativo de mayor, igual o menor activación en la corteza prefrontal dorsolateral, y en áreas de asociación para cada sujeto luego del control de las cifras de presión arterial.

Resultados: 10 sujetos, relación mujeres: hombres 6:4, con una mediana de edad de 62 años; nivel educativo, la mediana fue de 8 años. 6 sujetos presentaban queja cognitiva. Todos los sujetos presentaban MiniMental test y valoración de actividades básicas de la vida diaria e instrumentales sin alteraciones. No se detectaron cambios significativos en las pruebas de valoración cognitiva antes y después de la intervención. 8 sujetos presentaban atrofia de amígdala izquierda. En la Resonancia Magnética funcional, la activación del área prefrontal dorsolateral fue marcada en 6, leve en 3, y sin activación en 1 sujeto en el t0. En 8 sujetos fue marcada y en 2 fue leve en el t1.

Conclusiones: se demostró la afección de las funciones ejecutivas en las pruebas de valoración cognitivas, y la activación en el área prefrontal dorsolateral frente a una tarea que involucra a la memoria de trabajo, en sujetos hipertensos con daño cognitivo. Es importante profundizar en estudios a futuro sobre la evolución del daño cognitivo documentado y el comportamiento de la Hipertensión Arterial.

Marco Teórico

Importancia del tema

El envejecimiento poblacional es una de las transformaciones más cruciales a nivel mundial que nos obliga a repensarnos antropológicamente, a reflexionar sobre el proceso salud enfermedad y a replantear las políticas sanitarias. Este se define como el aumento de la proporción de personas de 60 años y más respecto a la población total y está en relación con los cambios demográficos de natalidad y mortalidad.

Desde 2000 al 2015 la esperanza de vida a nivel mundial aumentó 5 años, de los cuales 4.6 años están relacionados a esperanza de vida saludable. Actualmente se estima que 16 a 20% de la vida se pasa en morbilidad en la vejez, siendo este tiempo mayor en mujeres, nivel socioeconómico deficitario y obesidad. Se espera que la proporción de personas mayores siga aumentando, de modo que una de cada seis personas en todo el mundo va a tener 65 años o más en 2050. (1)

La edad avanzada es el principal factor de riesgo para enfermedades crónicas no transmisibles y mortales, incluido el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y las neurodegenerativas. En relación a estas últimas, el aumento de la proporción de personas añosas se acompañará inevitablemente de envejecimiento cerebral y de un aumento de los diagnósticos de los **trastornos neurocognitivos** (TNC).

La definición de TNC incluye diferentes entidades que van desde la queja cognitiva subjetiva (QC) hasta la demencia. Pueden verse afectadas diferentes funciones cognitivas como son la función ejecutiva, la atención compleja, el aprendizaje, la memoria, el lenguaje, la percepción motora y la cognición social. (2)

La función ejecutiva habitualmente se ve afectada en estadios precoces del deterioro cognitivo. La misma se entiende como un sistema multidimensional dirigido por objetivos. Incluye tres componentes básicos: memoria de trabajo, conmutación e inhibición, y un componente de alto nivel como lo es la planificación ejecutiva. Estructuralmente está vinculada a la corteza cerebral prefrontal. Figura 1.(3)

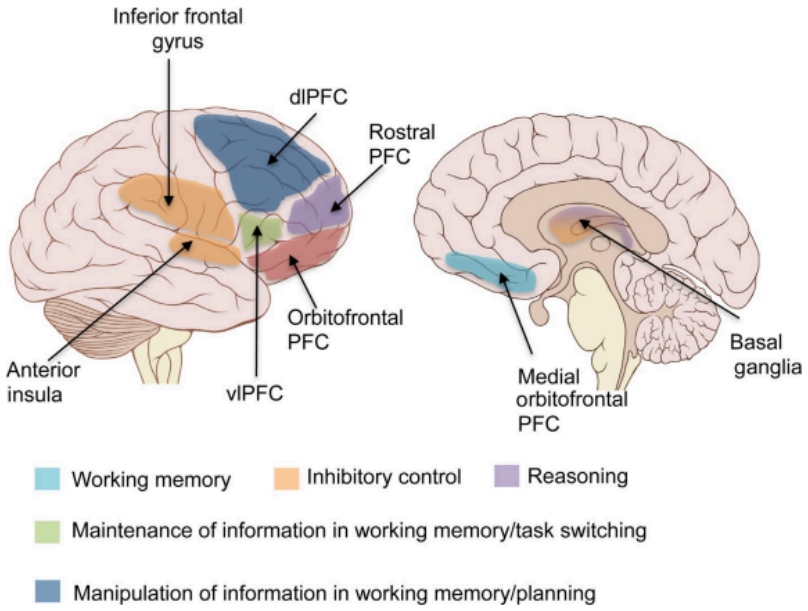


Fig. 11.1. Brain areas associated with different EFs based on lesion and/or neuroimaging studies. These brain images are adapted from work by Patrick J. Lynch, medical illustrator; C. Carl Jaffe, MD, cardiologist Creative Commons Attribution 2.5 License 2006.

Figura 1. Áreas cerebrales asociadas a diferentes funciones ejecutivas. Extraído de Funciones Ejecutiva del Libro de Mano de Clínica Neurológica. (4)

Cuando la disminución de la función cognitiva es modesta y los déficits no interfieren con la independencia en las actividades de la vida diaria (AVD), se utiliza el término Deterioro Cognitivo Leve o Mínimo (DCM). El DCM es precedido por la queja cognitiva (QC), que muchas veces pasa desapercibida siendo sub-diagnosticada. Ambos, el DCM y la QC, constituyen estados intermedios entre el envejecimiento normal y la demencia, que pueden tener diferente curso evolutivo: retroceder o revertir, estacionarse o progresar a demencia. (5,6)

La demencia se define como un TNC mayor caracterizado por la disminución de la cognición, desde un nivel previo de desempeño, con la afectación de uno o más dominios cognitivos. La severidad de los síntomas, y las repercusiones de la enfermedad, llevan a interferir con las AVD, determinando una alta carga social, asistencial y económica. (5,6)

En las últimas décadas se han alcanzado importantes avances y conocimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos y etiopatogénicos de los TNC, más precisamente el DCM y la demencia.

En referencia a los mecanismos fisiopatológicos, la acumulación de proteínas o agregados de proteínas dentro del cerebro desencadena una cascada de eventos que afectan la función neuronal y, en última instancia, provocan la muerte celular en un patrón específico de la enfermedad. Los esfuerzos en investigaciones actuales apuntan a obtener una mejor comprensión de los factores genéticos y de las influencias ambientales en cada uno de estos mecanismos involucrados, para permitir desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas. (6)

En la etiopatogenia, se reconocen factores de riesgo (FR) de gran relevancia para su desarrollo como son la edad, el nivel educativo bajo, el sedentarismo y la Hipertensión Arterial (HTA). Por

otro parte los hábitos dietéticos, los micronutrientes y compuestos bioactivos pueden ejercer efectos beneficiosos sobre el envejecimiento cerebral.(6)

Verónica Witte y cols, en 2014, publicaron un ensayo clínico acerca de la suplementación con resveratrol en sujetos añosos para valorar los cambios en las tareas de memoria y en resonancia magnética cerebral (volumen, microestructura y conectividad funcional en reposo). En el grupo suplementado con resveratrol por 26 semanas, el aumento de la conectividad funcional entre el sector posterior izquierdo, el hipocampo y la corteza prefrontal medial se correlacionaron con aumentos en las puntuaciones en las pruebas de retención de palabras. Este trabajo, referente para la presente investigación, muestra los cambios producidos luego de una intervención de 26 semanas, es decir 6 meses y medio, en pruebas cognitivas y en conectividad cerebral funcional en reposo. Figura 2. (7)

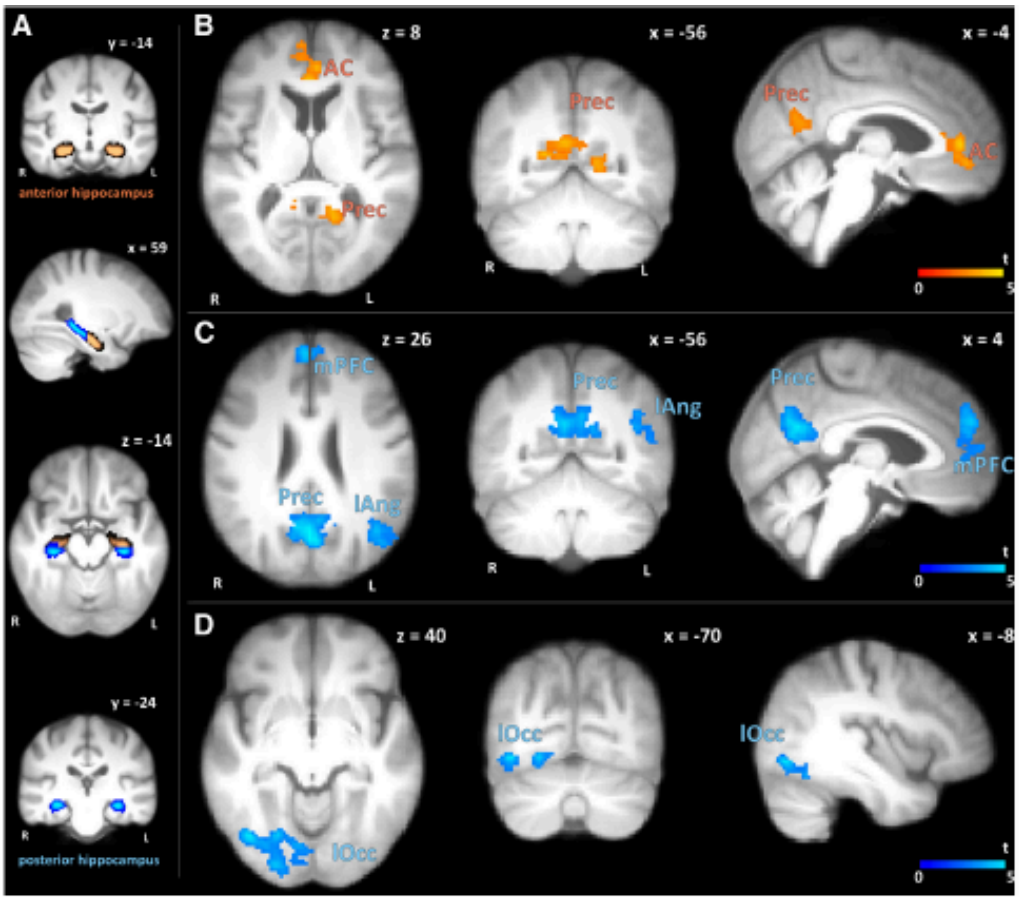


Figure 3. Increases in resting-state FC of the HC_{ant} and HC_{post} after 26 weeks of supplementary resveratrol ($n = 23$) versus placebo ($n = 23$). FC was measured using individual masks of the left and right anterior (orange) and posterior part (blue) of the hippocampus as seeds. ***A***, Probabilities of included voxels in any of the subjects' HC_{ant} and HC_{post} masks coregistered to a study-specific template, with bright orange/blue showing high probability and dark orange/blue showing low probability. Note the significant increases in FC between the left HC_{ant} and the anterior cingulate cortex (AC) and precuneus (Prec) shown in ***B***. ***C***, Significant increases in FC between the left HC_{post} and the medial prefrontal cortex (mPFC), left lateral angular cortex (lAng), and precunues (Prec). Selective increases in FC between the right HC_{post} and the right lateral occitipital cortex (lOcc) are visualized in ***D***. ***B–D***, Colors indicate *t*-values of significant voxels (cluster-based thresholding, $p < 0.05$) superimposed on a study-specific template. Images are displayed in neurological convention, coordinates in mm according to MNI space. R, Right; L, left.

Figura 2. Activación de áreas cerebrales en resonancia magnética. Extraído de Effects of Resveratrol on Memory Performance, Hippocampal Functional Connectivity, and Glucose Metabolism in Healthy Older Adults (7)

En referencia a los FR, la **HTA** es una enfermedad de alta prevalencia y mortalidad, responsable de 10.4 millones de muertes por año. Es, asimismo, el principal FR de mortalidad por enfermedades cardiovasculares y éstas son la principal causa de muerte en la mayoría de los países de las Américas (son responsables del 30% de las muertes en la región). En cifras globales, se estima que 1.390 millones de personas tenían HTA en 2010. Sin embargo, las tendencias de presión arterial (PA) muestran un claro cambio con PA más altas en regiones de bajos ingresos (349 millones de HTA en países de altos ingresos y 1.04 mil millones en países de ingresos bajos y medianos). (8)

¿Cuál es el impacto de la HTA en los TNC? ¿Cuán necesario es diagnosticar estadios previos a la demencia en pacientes con HTA? ¿Cómo se afectan e interrelacionan estas dos pandemias?

La comunidad científica hace varios años intenta responder estas preguntas y catalogar el perfil del hipertenso con más riesgo, así como las acciones a implementar para disminuir o retrasar la progresión hacia demencia.

La HTA se correlaciona con alteraciones estructurales (cerebrovasculares) y funcionales cerebrales (disfunción cognitiva). Engrosa la pared vascular, reduce la cantidad de vasos cerebrales y estrecha los capilares piales e intracerebrales, lo que condiciona las defensas cerebrales interfiriendo con la función cerebral. (9) Figura 3.

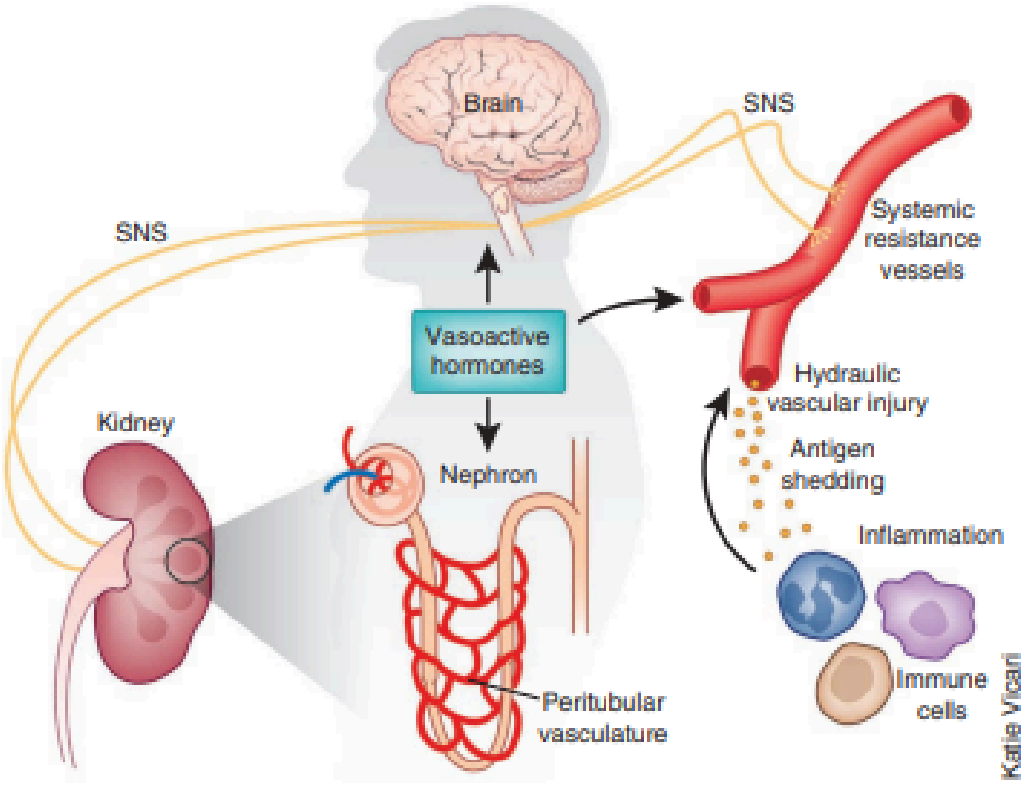


Figura 3. Mecanismos de regulación vascular e hipertensión arterial. Un aumento sostenido de la PA refleja una falla de uno o más mecanismos reguladores vasculares de los sistemas fisiológicos. Sin embargo, hay vías finales comunes que tienen una influencia dominante sobre la PA, incluyendo la

regulación de la excreción de sodio por el riñón, la vasoconstricción y la actividad del sistema nervioso central y autónomo. Extraído de Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. (10)

Es el principal FR cardiovascular para la Demencia vascular y también para el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer (EA), reconociéndose como un factor crítico para duplicar el riesgo de EA en adultos mayores. Se plantea una hipótesis vascular y una hipótesis inflamatoria en la génesis de la demencia. Puede inducir neuroinflamación en la microvasculatura cerebral con la consiguiente aceleración en la declinación cognitiva. (9,11,12)

Estudios longitudinales han evidenciado que la variabilidad en las cifras de PA a lo largo de la vida se asocia a mayor riesgo de demencia.

En la cohorte de Países Bajos que incluyó 5273 participantes, se estimó el riesgo de demencia en diferentes ventanas de tiempo (5, 10 y 15 años) en relación a la variación de PA sistólica (PAS). Los resultados de este estudio mostraron que una gran variación de la PAS se asociaba con un riesgo mayor de demencia, siendo más pronunciado con intervalos de tiempo más largos (entre la evaluación de la variación de la PAS y el diagnóstico de demencia). (13)

En este sentido, los resultados de la cohorte ARIC evidenciaron, luego de un seguimiento de 24 años, que un patrón de HTA en la mediana edad e hipotensión en la vejez, en comparación con la PA normal a lo largo de toda la vida, se asoció con un aumento del riesgo de demencia. Resaltando de esta forma a la HTA y la variabilidad de la PA en diferentes etapas de la vida como un factor de riesgo para la demencia. (14)

En el subensayo SPRINT-MIND, se realizaron dos tipos de intervenciones para el control de PA en pacientes hipertensos con el outcome primario de valorar la aparición de demencia, y el secundario la aparición de DCM. Se aleatorizaron en dos grupos con diferentes objetivos de control tensional. Uno con el objetivo de control intensivo, PAS menor a 120 mmHg, versus otro con control estándar, PAS menor a 140 mmHg. El. Los resultados arrojaron que el control intensivo de la PA redujo significativamente el riesgo de deterioro cognitivo leve (HR,0.90; 95%IC, 0.82-0.98) y no así el de demencia. Se subraya, de esta forma, el impacto del control intensivo de la PA en estadios precoces de los TNC. (15)

El informe de la Comisión Lancet sobre la prevención, intervención y atención de la demencia, ha enumerado a la HTA como uno de los 14 factores de riesgo modificables que podría retrasar o prevenir el **45%** de los casos de demencia. Es decir, tratar y controlar las cifras de PA, su variabilidad en el tiempo y en el transcurso de la vida de las personas, se hace imperioso para disminuir la probabilidad y severidad de las repercusiones clínicas de la HTA como lo son los TNC. (16)

Trastornos neurocognitivos

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría, 5ª edición (DSM-5), incluye en la definición de TNC, entidades con una característica central: el déficit cognitivo (delirio, los TNC menores y mayores). (5)

Los TNC se clasifican en subtipos según las etiologías que subyacen al déficit cognitivo. Estos pueden distinguirse por características clínicas como el transcurso del tiempo, el examen físico y los dominios cognitivos más afectados.

La presentación inicial puede ser la QC, planteada por el paciente o familiar, que puede o no ser evidente en el desempeño en las evaluaciones o pruebas neuropsicológicas. En los TNC menores el deterioro característicamente no interfiere en el funcionamiento diario del paciente. En los TNC mayores el deterioro cognitivo es significativo, los déficits interfieren con las AVD, con la independencia del sujeto, y no se deben al delirio.

La prevalencia varía según la edad y la etiología del TNC, aumentando considerablemente para mayores de 65 años. Algunos de los TNC que se observan con más frecuencia son los secundarios a EA, a enfermedad vascular y a la enfermedad de cuerpos de Lewy. Las poblaciones afroamericanas y latinas parecerían tener un mayor riesgo de enfermedades neurodegenerativas, como la EA, pero estas poblaciones siguen estando sub-representadas en las investigaciones epidemiológicas en este momento. (17)

A continuación, se desarrollarán los siguientes TNC menores y mayor: QC, DCM y demencias.

Queja cognitiva

El deterioro cognitivo subjetivo, o la QC, es un término que se utiliza para describir un estado intermedio entre la cognición normal y el DCM, que puede predecir el desarrollo de deterioro cognitivo objetivo. Ésta se caracteriza, como se mencionó previamente, por dificultades auto percibidas en la cognición, sin alteración del funcionamiento diario y con evaluaciones cognitivas normales. (18)

El Centro para Control y Prevención de Enfermedades (CDC), describe que durante el período 2015-2016, el 11.2% de los adultos mayores de 44 años en Estados Unidos, referían QC, y el 50.6% de los mismos reconocía limitaciones funcionales relacionadas. Ese porcentaje asciende en personas que viven solas a 13.8% y con enfermedad crónica a 15.2%. (19)

Las tasas de incidencia no están definidas para la QC, pero sí las tasas de conversión a DCM y demencia. Estas varían entre estudios con una oscilación entre 22 y 34.2% después de 3 a 5 años. La prevalencia también es variable, entre 18% y 55%, siendo para menores de 65 años cercana al 20%. (18,20) Figura 4.

El diagnóstico se realiza por dos características:

1. La disminución persistente de la capacidad cognitiva experimentada por uno mismo, en comparación con un estado normal anterior no relacionado con un evento agudo.

2. El normal desempeño en pruebas cognitivas estandarizadas que se utilizan para clasificar DCM o EA prodrómica, ajustado por edad, sexo y nivel educativo.

Se excluyen de esta definición aquellos con diagnóstico actual de DCM, EA prodrómica o demencia y una afección que se explica mejor por un trastorno psiquiátrico, una enfermedad neurológica (diferente a EA), un trastorno médico, un efecto secundario de un medicamento o el uso de sustancias.

La especificidad de la QC como pródromo de EA aumenta si está la confirmación informativa y portar el alelo de apolipoproteína E (APOE) e 4 con biomarcadores fisiopatológicos de EA positivos. (21–23)

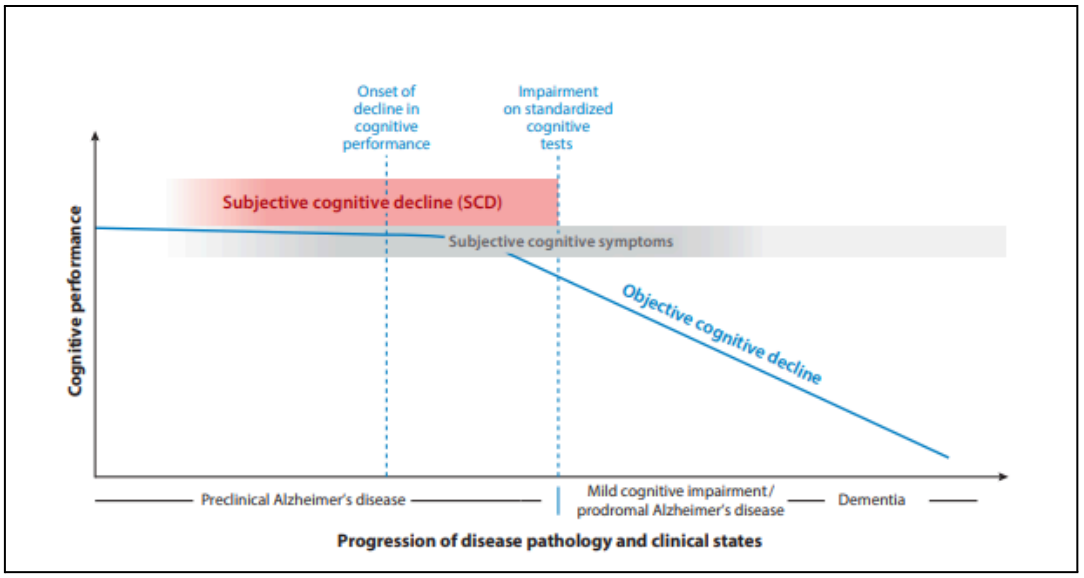


Figura 4. Curso del deterioro cognitivo en relación con la progresión de la EA. La QC (barra roja), definida por el deterioro cognitivo experimentado por uno mismo u otro, se presenta en la última etapa de la EA preclínica. Las personas con QC experimentan un deterioro cognitivo sutil (línea punteada azul izquierda) que no es detectable en las pruebas estandarizadas. En algún punto crítico, la carga de enfermedad subyacente contribuye a un nivel de deterioro cognitivo que el individuo ya no puede compensar, apareciendo el DCM y la manifestación en las pruebas estandarizadas (azul derecho línea punteada). Extraído de Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. (22)

El estudio realizado por Xi Chen y cols, intentó responder a la pregunta ¿la peor percepción de la función cognitiva en adultos mayores, es decir la QC, refleja una disminución real de la memoria, patología amiloide y vulnerabilidades sutiles en la función del hipocampo? Para ello se seleccionaron 156 participantes del Dallas Lifespan Brain con QC y se estudió la activación funcional del hipocampo durante la codificación, medida con Resonancia Magnética funcional (RMf), y el cambio de memoria longitudinal para predecir la magnitud de la declinación cognitiva. Una submuestra (N=105) también se sometió a imágenes con Tomografía por emisión de positrones (PET) con 18F-Florbetapir que midieron la carga amiloide. (19) Los resultados mostraron que la mayor declinación cognitiva subjetiva se asoció con una mayor disminución de la memoria previa y a mayor depósito de amiloide. Se evidenció, asimismo, que la disminución de la activación del hipocampo durante la codificación fue un factor predictor significativo de declinación cognitiva subjetiva, particularmente en adultos jóvenes menores de 69 años, más allá de la memoria previa y del depósito de amiloide. (24)

La QC se asocia a múltiples medidas de disfunción neurocognitiva, y en sujetos mayores parece reflejar deficiente actividad hipocampal y peores resultados en la memoria independientemente del amiloide. (24)

Por otra parte, el estudio realizado por Dumas y cols examinó los efectos de la QC sobre la actividad cerebral funcional durante una tarea de memoria de trabajo en una cohorte de mujeres posmenopáusicas de mediana edad. A la población en estudio, 12 mujeres con QC y 11 mujeres sin QC, se les realizó RMf con la utilización de un paradigma que evalúa memoria

de trabajo (prueba visual-verbal N-back). En ambos grupos no hubo diferencias significativas en el rendimiento de la memoria de trabajo. Sin embargo, el grupo con QC presentó una mayor activación en una amplia red involucrada en la memoria de trabajo que incluye:

- la circunvolución frontal media (área de Brodmann [BA] 9 y 10),
- el precúneo (BA 7)
- circunvolución cingulada (BA 24 y 32).

Este grupo reclutó regiones adicionales de la red de memoria de trabajo en comparación con el grupo sin QC a medida que aumentaba la carga de memoria de trabajo y la dificultad de la tarea. Se evidenciaron, entonces, diferencias en la activación cerebral durante el desempeño de la memoria de trabajo en mujeres con y sin QC. (25)

El análisis de 2048 pacientes de la cohorte MEMENTO, estudio clínico multicéntrico francés, de pacientes ambulatorios con QC o DCM dejó en evidencia el efecto nocivo de la HTA descontrolada en el rendimiento cognitivo. Esto se interpreta que es mediado principalmente por marcadores de neurodegeneración y lesiones en sustancia blanca cerebral, no demostrándose que los biomarcadores de EA (amiloide y p-tau) tuvieran una influencia sustancial. (26)

La comunidad científica tiene acuerdo en el abordaje terapéutico integral, con la búsqueda de condiciones médicas y psiquiátricas que puedan estar subyacentes y ser pasibles de tratamiento. Se recomienda en todos los sujetos con QC el tratamiento y/o corrección de FR modificables promoviendo hábitos y estilos de vida saludables. Algunas de las sugerencias médicas son: realización de una dieta mediterránea, ejercicio físico, control de peso, control de HTA y diabetes mellitus, abandono de tabaquismo, participación en actividades sociales y sueño de buena calidad.

Deterioro cognitivo mínimo

El DCM es un síndrome clínico caracterizado por la alteración en la memoria u otra función cognitiva, con poca o nula afectación del funcionamiento diario del paciente. Es una entidad clínico-patológica definida. (27–29)

La prevalencia de los TNC está en aumento, se estima que el número de personas que viven con demencia se triplicará, a medida que la población envejezca, al igual que las personas con estadios previos a la misma. (30) La gran heterogeneidad descrita para la prevalencia de los TNC se debe a que hay factores ambientales y genéticos que influyen. Dentro de los primeros se destacan los geográficos y socio-culturales. (31,32)

Se estima en Dinamarca que 23% de los individuos mayores de 95 años tienen DCM. [28] La prevalencia en EEUU de deterioro cognitivo, no demencia, en pacientes mayores de 64 años para el 2012 fue de 18,8%, y se registraron 20-25% de sujetos con DCM en hogares de ancianos y residenciales. (33,34) En Uruguay la prevalencia de DCM para mayores de 70 años es de 10 a 20%.(29) Figura 5. Se observan también tasas más altas de DCM en europeos blancos que en chinos.(35)

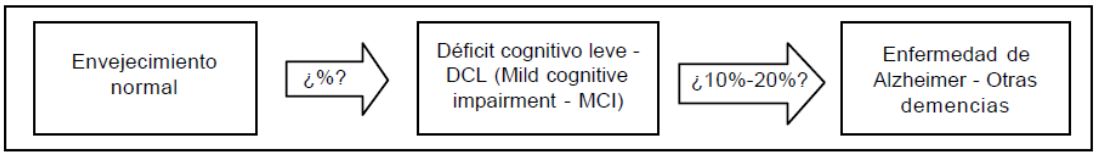


Figura 2. Transición desde el envejecimiento normal hasta la enfermedad de Alzheimer

Figura 5. Extraído de Otero y Fontan en: Las fronteras entre el envejecimiento cognitivo normal y la enfermedad de Alzheimer. El concepto de deterioro cognitivo leve. (36)

La literatura internacional sugiere que las diferencias geográficas están medidas por el nivel educacional y la variación internacional en el capital cognitivo e inteligencia. (37)

El estudio realizado por Formanek y cols, sobre las diferencias en la performance y la declinación cognitiva en diferentes regiones de Europa, evidenció que los escandinavos tenían los mejores scores cognitivos en comparación con otras regiones de Europa, pero con una declinación anual de 0.59%, dos veces mayor que con regiones del Oeste, Centro y Este europeo. Esto se podría explicar porque los escandinavos experimentan fuertes estados de bienestar, con participación en actividades estimulantes intelectualmente, generando una gran reserva cognitiva. Aquellos con mejor reserva al inicio presentan una declinación cognitiva más rápida relacionado a mayores recursos neuronales para perder. Estudios previos han sugerido que una mayor reserva cognitiva se asocia con el inicio tardío de la manifestación clínica de demencia y a un mayor grado de patología neurodegenerativa al inicio de los síntomas. (38)

Los criterios para su diagnóstico son: quejas por olvidos frecuentes (constatados por el paciente y familiar o cuidador), alteración objetiva de al menos un dominio cognitivo basado en test neuropsicológicos (corregido para la edad y nivel educacional), actividades de la vida diaria intactas y en ausencia de diagnóstico de demencia. (29,39)

Se clasifica en subtipos según la presentación clínica predominante:

- DCM amnésico
- DCM no amnésico
    - Leve deterioro de dominio múltiple
    - Dominio único no amnésico
    - Deterioro cognitivo-no demencia (27–29)

El DCM subtipo amnésico se define por el compromiso exclusivo de la memoria y usualmente evoluciona a demencia del tipo Enfermedad de Alzheimer (EA). Dentro del DCM no amnésico se engloban aquellas afecciones de las funciones cognitivas, diferentes a la memoria, como son la función ejecutiva, atención, lenguaje y capacidades visoespaciales. (27–29,40) El dominio cognitivo debe estar más afectado que el esperado para la edad y nivel educacional.

La tasa de conversión anual del DCM subtipo amnésico a EA es de 10 a 15% en comparación con el envejecimiento normal de 1 a 2%. El resto de los subtipos de DCM evolucionan a demencias distintas a EA. (29,40)

La identificación de esta condición otorga al médico clínico la posibilidad de intervenir precozmente enlenteciendo la evolución a demencia. Se han estudiado varios FR para el desarrollo de DCM y su rol en la evolución a demencia. El nivel de evidencia en la mayoría es bajo y se basa en estudios observacionales.

Se describen factores patogénicos, farmacológicos, genéticos y nutricionales.

a- Factores patogénicos: Varias condiciones médicas se han asociado a un aumento leve de deterioro cognitivo, dentro de las que se destacan: HTA (como se detalla en profundidad más adelante), síndrome metabólico, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, depresión y tabaquismo.(41–44)

- Síndrome metabólico y diabetes. Un trabajo realizado por Overman y cols, estudia a 3369 hombres entre 40-79 años durante 4.4 años, no encontrando asociación entre el DCM y el síndrome metabólico. Sin embargo, la hiperglicemia fue asociada a mayor riesgo de declinación en habilidades viso-constructivas y en la velocidad de procesamiento. (45) Las alteraciones secundarias a la diabetes en la patogenia del deterioro cognitivo incluyen: lesión vascular cerebral, metabolismo alterado de las proteínas amiloide β y tau, y aumento de los factores inflamatorios y de las especies de oxígeno reactivas. (46) A pesar de que muchos estudios han demostrado que la diabetes en la etapa tardía de la vida está asociada a un riesgo mayor de

demencia, son necesarios más estudios para determinar si la mejoría en el control glicémico en diabéticos disminuye este riesgo.(47)

- Hipercolesterolemia, está asociada a demencia probablemente por aumentar la producción de B amiloide o por la presencia del alelo de APOE e4. Estudios observacionales han demostrado que las drogas que disminuyen el colesterol, como las estatinas, reducen el riesgo de DCM y demencia.(48)

- Depresión. La mitad de los pacientes añosos con depresión también presentan algún grado de deterioro cognitivo, haciendo difícil la distinción entre estas condiciones. La relación causal no está bien entendida. Algunos autores plantean un modelo multifactorial: factores de riesgo genéticos, cambios neuroendocrinos y factores de riesgo vascular. El desarrollo del deterioro cognitivo dependería así, de dichos cambios y de la reserva cognitiva del individuo.(48) La depresión asociada a la última etapa de la vida - *late-life depression* - en personas mayores de 60 años, invariablemente se acompaña de impedimentos cognitivos múltiples, incluida la función ejecutiva, memoria, velocidad de procesamiento, atención y dominios de habilidades viso-espaciales (49) En los últimos años, se ha considerado a esta una parte del curso preclínico de la EA (50), asociándose con 2 a 5 veces mayor riesgo de desarrollar EA en comparación con un envejecimiento saludable. (51)

- Tabaquismo. La relación entre el tabaquismo y el deterioro cognitivo es controvertida, y parece depender de la edad. El tabaquismo puede influir en la neurodegeneración, aumentar la rigidez arterial y presión arterial aórtica, e incrementar el riesgo de deterioro cognitivo. (52–55)

b- Factores farmacológicos: Más de 400 agentes han sido descritos como neuroprotectores, testeados en experimentos animales y ensayos clínicos, pero ninguno de ellos ha mostrado resultados satisfactorios.(56)

Los fármacos relacionados con un descenso del riesgo de DCM en ciertos grupos poblacionales son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y estrógenos. (41)

Los AINE reducirían el desarrollo de demencia en sujetos ancianos. Ciertos productos de la Ciclooxigenasa (COX) -2 pueden proteger, así como dañar el cerebro. Las prostaglandinas están involucradas en una amplia variedad de funciones, incluyendo relajación y contracción muscular y vasos sanguíneos, control de la presión arterial y la inflamación. Definir qué vías son beneficiosas y cuáles promueven la enfermedad ayudaría a diseñar terapias más específicas. Así la prostaglandina PGD2, la más producida en el cerebro, tiene un efecto protector o dañino en el cerebro dependiendo de dónde se acople en la superficie de la célula cerebral.

Otro agente antiinflamatorio que se ha usado e investigado ampliamente como neuroprotector es la metilprednisolona, pero su efecto beneficioso también podría deberse a la eliminación de radicales libres.

Los estrógenos se han planteado como potenciadores de los mecanismos antioxidantes, reduciendo la excitotoxicidad y la inflamación, y mejorando la sinaptogénesis. (57)

c- Factores genéticos: El genotipo APOE e4 está asociado a mayor declinación cognitiva, en algunas medidas selectivas de la cognición. (41)

Basado en estudios prospectivos cohortes, este genotipo se asocia a un inicio precoz y mayor aceleración en la declinación de la memoria, principalmente en combinación con aterosclerosis, enfermedad vascular periférica y diabetes mellitus.(57,58)

d- Factores nutricionales: En cuanto a lo nutricional, se ha establecido una relación de interdependencia entre la EA y los micronutrientes. Sin embargo, no es posible definirla como una "enfermedad nutricional", entendiendo por ésta aquella enfermedad causada por insuficiente consumo de nutrientes, inhabilidad para absorberlos o hiperconsumo de los mismos. El mecanismo implicado para la EA y estados preclínicos es más complejo y multidimensional. (59)

En el DCM también están implicados factores nutricionales:

- Bajas concentraciones plasmáticas de selenio están asociadas a un mayor riesgo de deterioro cognitivo. (41)
- Cantidades elevadas de vegetales en la dieta Mediterránea y altos niveles de ácidos grasos omega 3, se asocian a un descenso en el riesgo de declinación cognitiva. (41) La evidencia sugiere que la alta adherencia a la dieta mediterránea está asociada a un riesgo menor de desarrollo de DCM y de conversión a EA. (59)
- El consumo de alcohol moderado, actuaría como un factor protector quizás por su implicancia en la protección cardiovascular. (42,60) Su efecto en el DCM y la demencia parecería ser más evidente en ausencia del genotipo APOE e4. Se sugiere, más precisamente, qué es el vino tinto el responsable de esta propiedad. (60,61)
- Diferentes estudios demostraron que la suplementación con resveratrol mejora la memoria en asociación con la mejoría en el metabolismo glucémico y aumento de la función hipocampal en adultos mayores. (7) Estudios experimentales y epidemiológicos han demostrado que el resveratrol y otros flavonoides pueden ofrecer protección contra la neurodegeneración y preservación de las funciones cognitivas, modificando el proceso de la enfermedad del DCM. (62,63)

- Bajos niveles plasmáticos de vitamina E (tocotrienoles y tocoferoles) han sido observados en pacientes con DCM y EA. La necesidad de suplementación de vitamina E, los riesgos y beneficios de la misma, en este grupo poblacional ha sido muy estudiada. Se ha reportado la asociación positiva entre la suplementación de vitamina E y la cognición. (64) Un estudio realizado por Mangialasche et al, con 140 pacientes sin DCM o demencia y seguidos

por 8 años, evidenció que los niveles elevados de tocoferol y tocotrienol estaban asociados a una disminución en el desarrollo de DCM en adultos añosos. Demostraron que esta asociación estaba modulada por la concentración de colesterol, y que varias formas de vitamina E estaban implicadas en este rol. Farina et al, encontraron que no hay evidencia en pacientes con DCM de que el alfa tocoferol de la vitamina E prevenga la progresión a demencia o mejore las funciones cognitivas.(65,66)

- Niveles plasmáticos de vitamina D descendidos están asociados a declinación cognitiva en adultos mayores. La vitamina D podría contribuir en la prevención de la neurodegeneración gracias a su importante rol en la expresión de factores neutrofílicos, neurogénesis, homeostasis cálcica, detoxificación y en la depuración del Beta amiloide.(67)

- La restricción calórica en la dieta, por 3 meses, tiene un beneficio en el envejecimiento cerebral mejorando la memoria.(68) Podría ofrecer protección contra la pérdida neuronal asociada a la edad y a desórdenes neurodegenerativos. En esta hipótesis se incluye el aumento en la sensibilidad a la insulina, mecanismos anti-inflamatorios, reducción del estrés oxidativo neuronal, promoción de la plasticidad neuronal e inducción de factores neurotrofílicos y neuroprotectores. (69)

- El consumo de refrescos azucarados artificialmente con edulcorantes, se ha asociado a un aumento del riesgo de demencia y ataque cerebrovascular (ACV) en estudios observacionales. Los mecanismos son aún desconocidos. (70) Podría explicarse por un consumo aumentado de estas bebidas en pacientes portadores de diabetes mellitus, reconocido factor de riesgo para demencia y deterioro cognitivo. Sin embargo, estudios en ratones han demostrado que los edulcorantes artificiales causan intolerancia a la glucosa, alterando la microbiota intestinal. Estarían asociados en humanos a intolerancia a la glucosa y disbacteriosis. (71)

El reconocimiento de estos factores de riesgo y de los protectores en el desarrollo del deterioro cognitivo permite el desarrollo de intervenciones preventivas. En este sentido, el estudio finlandés, ensayo multicéntrico aleatorizado y controlado, de intervención para prevenir el deterioro cognitivo y la discapacidad (FINGER por su acrónimo en inglés: Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability), fue muy importante para la planificación de estrategias.

El estudio FINGER incluyó 1200 participantes en riesgo de deterioro cognitivo los cuales se aleatorizaron en dos grupos. Un grupo recibió la intervención multidominio (orientación nutricional, ejercicio físico, entrenamiento cognitivo y actividad social, y manejo de los factores de riesgo metabólicos y vasculares) y otro la consejería habitual en salud por dos años. Se demostró que la intervención intensiva multidominio preservó el funcionamiento cognitivo y redujo el riesgo de deterioro cognitivo en esta población. (72) Figura 6.

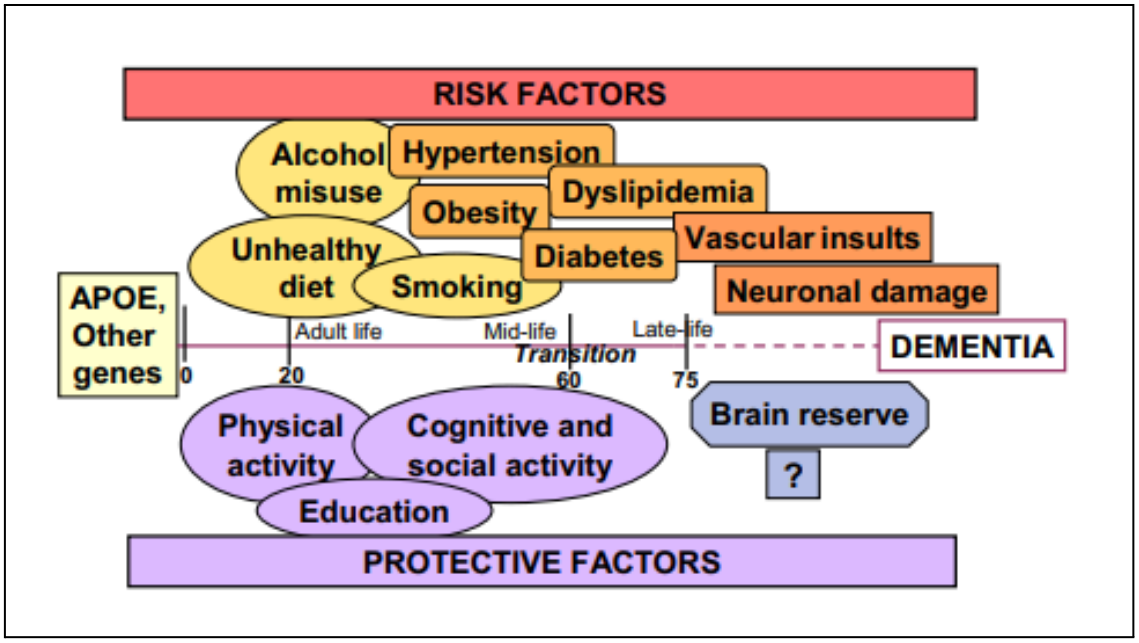


Figura 6. Factores de riesgo y protectores para deterioro cognitivo. Extraído de The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): Study design and progress. (72)

El FINGER-MRI, subestudio con Resonancia Magnética cerebral, no mostró diferencias significativas entre los grupos de intervención y control en los cambios en los volúmenes cerebrales, los grosores corticales regionales o el volumen de lesiones de sustancia blanca después de 2 años. Los mejores resultados en la velocidad de procesamiento de la intervención FINGER pueden ser más pronunciados en personas con menos alteraciones cerebrales estructurales en la RM al inicio del estudio, resaltando la importancia del inicio temprano de las intervenciones preventivas. (73)

En 2017 es lanzado el World-Wide FINGERS (WW-FINGERS), con participación de más de 25 países, tiene como objetivo adaptar, probar, y optimizar el modelo FINGER para reducir el riesgo en todo el espectro de deterioro cognitivo, desde estadíos de riesgo asintomáticos hasta etapas sintomáticas tempranas, en diferentes entornos geográficos, y socioculturales. (74)

La Academia Americana de Neurología (AAN) hace, en esta línea, hincapié en valorar la posibilidad de desconectar a los pacientes de los medicamentos que pueden contribuir al deterioro cognitivo y abordar los FR potencialmente modificables para el deterioro cognitivo. (75)

En cuanto al tratamiento farmacológico el consenso de práctica clínica de la Asociación Británica de Psicofarmacología establece con un nivel de evidencia I, y fuerza de recomendación A que los inhibidores de la colinesterasa no mejoran la cognición en pacientes con DCM ni reducen el riesgo de desarrollar EA. (76)

Demencia

La demencia es un síndrome clínico caracterizado por una importante repercusión en la calidad de vida de los pacientes, y alta morbimortalidad. Se define por el deterioro de uno o más dominios cognitivos con afectación de las actividades cotidianas, incluido el funcionamiento laboral, doméstico y social. (77)

La prevalencia global de demencia se estima en el 1%-2% de los pacientes de 65 años de edad y en el 30% de los de 85 años. A nivel mundial, en adultos ≥ 60 años, se describe una prevalencia de 6,46% en Estados Unidos, 8.48% en Latinoamérica y 8.12% en Caribe. Según los datos de la OMS afecta a 55 millones de personas, de las cuales 60% viven en países de bajos y medianos ingresos. Cada año se diagnostican cerca de 10 millones de nuevos casos y se prevé que el número total de personas con demencia alcanzará a 78 millones en 2030 y 139 millones de personas en 2050. (77–79)

El Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer establece los siguientes criterios diagnósticos para Demencia:

- disminución del nivel previo de funcionamiento
- deterioro de la capacidad para funcionar en el trabajo o en las actividades habituales
- detección y diagnóstico de deterioro cognitivo mediante la combinación de:
    - historia del paciente e informante confiable
    - examen al lado de la cama o prueba neuropsicológica
- ≥ 2 de:
    - deterioro de la capacidad para adquirir y recordar nueva información (como repetir preguntas y conversaciones, perderse, olvidar citas, extraviar artículos)
    - falta de juicio o dificultad para razonar (como problemas para administrar las finanzas, tomar malas decisiones, problemas de seguridad, incluida la conducción)
    - deterioro de las habilidades visoespaciales (como problemas para vestirse, problemas para reconocer objetos y usarlos correctamente, problemas para reconocer personas)
    - alteración de la función del lenguaje (como dificultad para encontrar palabras al hablar, errores de ortografía, dificultad para leer)
    - cambios de personalidad o comportamiento (incluyendo apatía, retraimiento social, agitación, comportamiento compulsivo o comportamiento socialmente inapropiado)
- no causado por trastorno psiquiátrico mayor o delirio. (80)

El DSM-5 establece los criterios, que se explican a continuación, para el diagnóstico de demencia o trastorno neurocognitivo mayor:

- Disminución significativa del nivel previo de rendimiento cognitivo en ≥ 1 dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, perceptivo-motor o cognición social) basado en ambos:
    - preocupación de deterioro cognitivo significativo informada por parte del paciente, persona con conocimientos o médico
    - deterioro sustancial en el rendimiento cognitivo documentado mediante pruebas neuropsicológicas estandarizadas o evaluación clínica

- Déficits cognitivos:
    - interfieren con la independencia en las actividades cotidianas (asistencia necesaria con actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o administrar medicamentos)
    - no ocurren solo en el contexto de un delirio
    - no se explican mejor por otro trastorno mental

- También especificar si el déficit cognitivo es con o sin alteraciones conductuales clínicamente significativas tales como síntomas psicóticos, alteración del estado de ánimo, agitación o apatía. (81)

Por otra parte, la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades-10 (ICD-10) tiene criterios diagnósticos para tipos específicos de demencia en contraposición a la demencia por todas las causas. Las características generales de la demencia son:

- La conciencia es típicamente "clara" y "no nublada" a menos que haya otra condición comórbida o delirio
- Disminución de la memoria y del pensamiento, que afecta las actividades personales de la vida diaria, como lavarse, vestirse, comer y la higiene personal.

Las alteraciones en la memoria son típicamente sobre el registro, almacenamiento y la recuperación de nueva información, pero también pueden ocurrir deficiencias para recordar lo conocido y aprendido previamente, particularmente en etapas avanzadas. La disminución en la función del pensamiento suele ser una dificultad en el procesamiento de nueva información, para prestar atención a más de un estímulo a la vez (ejemplo: participar en una conversación grupal o cambiar la atención de un tema a otro). Estas deficiencias deben estar presentes durante ≥ 6 meses.

- Los síntomas incluyen alteraciones de múltiples funciones corticales superiores, incluyendo: memoria, pensamiento, orientación, comprensión, cálculo, capacidad de aprendizaje, idioma y juicio
- El deterioro cognitivo a menudo va acompañado o precedido por una disminución del control emocional, del comportamiento social o la motivación.

Se deben considerar otras causas, como diagnósticos diferenciales, que puedan explicar la sintomatología: depresión, declinación del estado general o cambio en el desempeño laboral por razones no cognitivas. (82)

El tipo de demencia más común, que representa del 50% al 70% de los casos, es la EA. La demencia vascular es el segundo tipo más común de demencia y puede existir de forma independiente, pero con frecuencia coexiste con otras demencias, especialmente la EA. La demencia con cuerpos de Lewy (DLB) es la siguiente más común, seguida de las formas menos comunes de demencia, como la demencia frontotemporal (FTD), las demencias asociadas con la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD). (83)

Recientemente, un número creciente de estudios han explorado la asociación entre entornos y demencia, involucrando dominios naturales, físicos y sociales, que son cambiantes debido a la diversidad de ecosistemas, historias evolutivas, estructuras sociales y elecciones individuales. (84–87)

La evidencia ha sido concluyente en reconocer diferentes factores de riesgo para demencia, como son:

- Edad: La incidencia de la demencia se duplica cada 5 años después de los 65 años, con aproximadamente el 50% de la población mayor de 82 años con algún tipo de demencia. (83)
- Factores genéticos o antecedentes familiares: las formas raras de EA familiar son causadas por mutaciones en uno de tres genes: proteína precursora de amiloide (APP), presenilina 1 (PS1) o presenilina 2 (PS2), y representan aproximadamente el 1 % de las personas con EA y para el desarrollo de EA antes de los 60 años. Para los casos de inicio tardío (es decir, la forma más común de EA), el gen de la apolipoproteína E (APOE) en el cromosoma 19 puede influir en el riesgo. Los individuos con dos alelos APOE ε4 tienen un mayor riesgo de por vida que los de la población general**.**
- Aislamiento social por desactivación y disminución de la capacidad cognitiva, y soledad vinculada al aumento de amiloide cerebral y proteína tau.
- Accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico: aproximadamente el 10% de los pacientes desarrollan demencia de nueva aparición después de un primer accidente cerebrovascular. (88)

Existen también condiciones o factores que están asociados con la demencia y que no se ha probado consistentemente como causales:

- Fibrilación auricular
- Abuso de alcohol
- Enfermedad renal crónica
- Deterioro de la marcha
- Lesión cerebral traumática
- Apnea obstructiva del sueño
- Contaminación del aire (6,89–95)

La Comisión Lancet en el 2017 estimó que aproximadamente el 35 % de los casos de demencia son atribuibles a una combinación de nueve FR potencialmente modificables:

1. Menor que educación (ninguna o solo escuela primaria)
2. Hipertensión de mediana edad
3. Obesidad de mediana edad
4. Pérdida de la audición
5. Depresión en la vejez
6. Diabetes
7. La inactividad física
8. Tabaquismo
9. Aislamiento social

En el 2020, agrega al listado tres FR modificables: consumo excesivo de alcohol, injuria cerebral y contaminación del aire. Establece asimismo que modificando los 12 FR se puede prevenir o retrasar un 40 % de las demencias. (96)

En la reciente actualización de la Comisión, publicada el 31 de julio de 2024, se agregan dos FR al listado: la pérdida de visión no tratada y el nivel alto de LDL. Abordar estos 14 FR podría reducir potencialmente la prevalencia de la demencia en un 45% en todo el mundo como se mencionó previamente. (16) Figura 7.

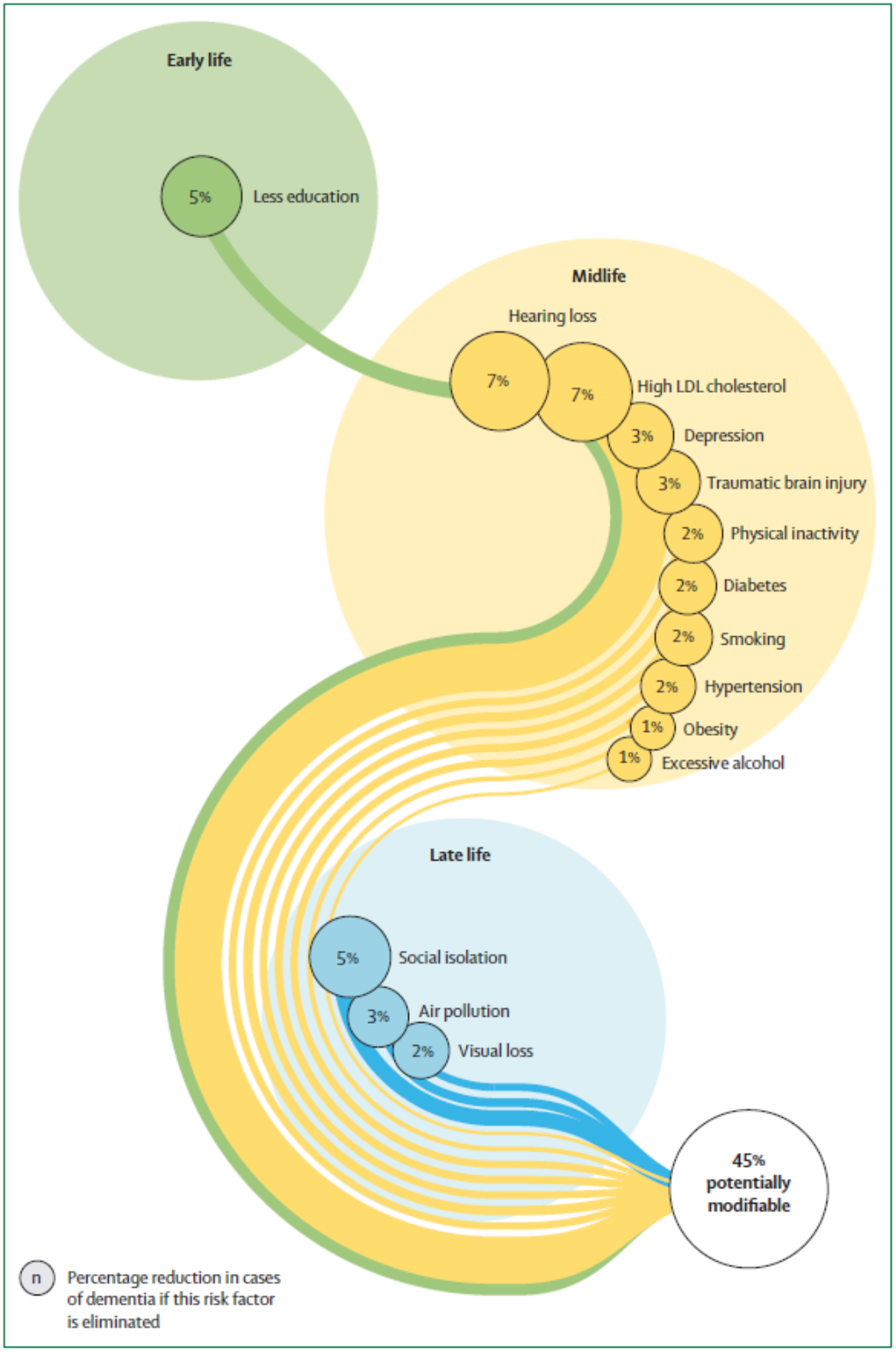


Figure 9: **Population attributable fraction of potentially modifiable risk factors for dementia**

Figura 7. Fracción poblacional atribuible de factores de riesgo potencialmente modificables para la demencia. Extraído de la Comisión Lancet. (16)

Los expertos clasifican a la HTA como el quinto factor más importante para el desarrollo de demencia. Por otro lado, el estudio de Barnes and Yaffe en 2011, asocia a la HTA en la edad media de la vida con un aumento del riesgo de desarrollar demencia de 61%, ocupando el segundo lugar luego de la depresión (85%). (97) Es decir, es indiscutible el papel de la HTA y varios factores de riesgo modificables y preventivos para el deterioro cognitivo. Esto señala varios objetivos importantes para la prevención de la demencia a través de intervenciones a partir de la mediana edad. (6,89–95)

El envejecimiento, factores de riesgo genéticos y factores de riesgo ambientales potencialmente modificables relacionados con el estilo de vida interactúan para predisponer a las personas al deterioro cognitivo o la demencia en diferentes grados al influir en la eficacia de múltiples y a menudo interdependientes vías celulares y moleculares.

La medida en que estas vías se desplazan de homeostáticas a patogénicas por estas influencias afecta la integridad neuronal y sináptica y en última instancia, el estado cognitivo. (98) Figura 8.

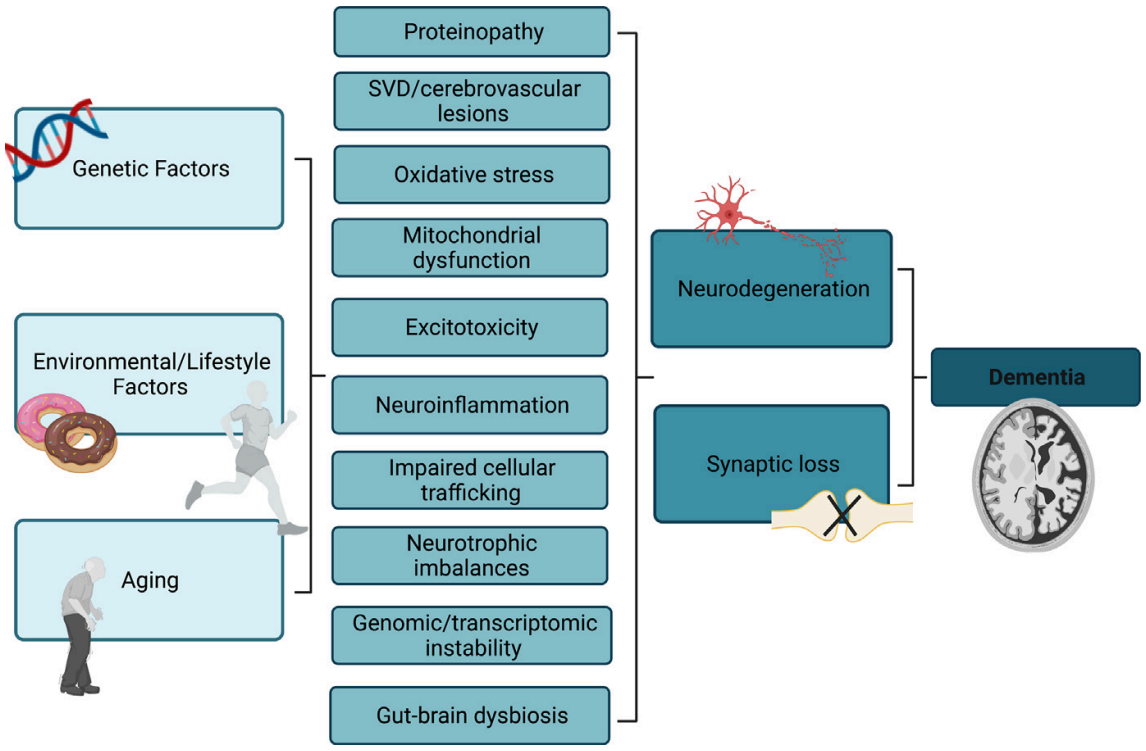


Figura 8. Mecanismos patogénicos del deterioro cognitivo y la demencia. El envejecimiento, los factores de riesgo genéticos y los potencialmente modificables relacionados con el estilo de vida o las exposiciones ambientales, interactúan en la predisposición al deterioro cognitivo y demencia. Los diferentes grados en que influyen en las vías celulares y moleculares, pueden provocar el pasaje de estas vías homeostáticas a patógenas afectando la integridad neuronal, sináptica y, en definitiva, el estado cognitivo. Creado con BioRender.com. extraído de Kara et al, Vascular and Nonvascular Mechanisms of Cognitive Impairment and Dementia. (98)

La mayoría de los subtipos de demencia comparten mecanismos moleculares comunes como la hipoxia, el estrés oxidativo, la neuroinflamación, la bioenergética mitocondrial, la

neurodegeneración y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica que pueden ser responsables de la etiología y progresión de la enfermedad. (99)

Para cada tipo de demencia, se ha vinculado teóricamente un conjunto de proteínas (por ejemplo, placas/oligómeros amiloides y/o ovillos neurofibrilares tau para la EA, proteínas tau o ubiquitina para la demencia frontotemporal y cuerpos de inclusión citoplasmáticos de sinucleína α en el cuerpo de Lewy o demencia parkinsoniana). (6)

El manejo de los pacientes con demencia es sumamente complejo, se basa principalmente en: la educación y soporte a los cuidadores, la valoración funcional del paciente, el cribado y tratamiento de los síntomas psiquiátricos y conductuales, el manejo de la seguridad del paciente, la valoración de la capacidad de conducir, planificar directrices anticipadas, valorar el dolor y el tratamiento farmacológico de la demencia. Lamentablemente en la actualidad solo se cuenta con tratamiento sintomático de la EA. (100)

Para la EA se deben considerar los inhibidores de la colinesterasa y/o memantina. Dentro de los primeros, el donepezilo, rivastigmina y galantamina están aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para todas las etapas de la EA. Tienen una eficacia similar para reducir los síntomas cognitivos, funcionales y neuropsiquiátricos, pero no todos los pacientes parecen beneficiarse. La memantina está aprobada por la FDA para el tratamiento de la EA moderada a grave con dosis inicial de 5 mg por vía oral una vez al día durante ≥ 1 semana. Ambos tratamientos deben incluir una valoración de posibles contraindicaciones y efectos adversos.

El aducanumab fue aprobado por la FDA en 2021, para el tratamiento de la EA en pacientes con deterioro cognitivo mínimo o demencia leve. (101) El Lecanemab-irmb obtuvo en 2023 la aprobación acelerada de la FDA para el tratamiento de la EA en pacientes con deterioro cognitivo mínimo o demencia leve. (102)

Por otro lado, en la demencia vascular la carga de la enfermedad al final de la vida puede atenuarse mediante tratamiento de los FR vasculares (HTA, diabetes mellitus, tabaquismo, dislipemia) así como la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular. (103)

El tratamiento no farmacológico, con rehabilitación neurocognitiva, así como el diagnóstico y tratamiento de estadios previos de la demencia son de gran importancia.

Hipertensión arterial

La HTA se define como una PA en consulta médica ≥ 140/90 mmHg, valor para el cual se ha encontrado beneficio en el tratamiento farmacológico en estudios controlados aleatorizados. Afecta a un cuarto de la población adulta, es decir, más de 1.000 millones de personas en el mundo. Es la principal causa de muerte y el motivo más común de visitas ambulatorias al médico. (104)

La prevalencia estandarizada por edad de la HTA en la población mundial fue del 24,1 % en hombres y del 20,1 % en mujeres en 2015. (105) La prevalencia general fue del 45 % entre los adultos estadounidenses de 18 años o más en los resultados de la encuesta NHANES 2017-2018 (Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición). (106) Se estima que asciende a 75% en personas mayores de 60 años. Es mayor en hombres (51%) que en mujeres (40%), y en la población negra no hispana (57 %) que en la población blanca no hispana (44 %) o la población hispana (44 %). (107)

La PAS más alta se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, angor, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y aneurisma aórtico abdominal. Una PAS 20 mm Hg más alta y una PA diastólica (PAD) 10 mm Hg más alta se asocia con una duplicación del riesgo de muerte por accidente cerebrovascular, enfermedad cardíaca u otra enfermedad vascular. (108)

En el estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), más del 50% de las muertes por enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular ocurrieron en personas con HTA. Este informó que 1 de cada 4 eventos cardiovasculares (enfermedad coronaria, revascularización coronaria, accidente cerebrovascular o insuficiencia cardíaca) se atribuyeron a la HTA. (109)

Para el diagnóstico de HTA, persistente, se requieren ≥ 2 lecturas de PA en ≥ 2 ocasiones que cumplan la definición ≥ 140/90 mm Hg según la mayoría de las guías.

Se establecen grados HTA, de acuerdo a las cifras de PA según la ESC 2018:

Clasificación de la PA medida en consulta[a] y definición de los grados de HTA[b]

Categoría	Sistólica (mmHg)		Diastólica (mmHg)
Óptima	< 120	y	< 80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal-alta	130-139	y/o	85-89
HTA de grado 1	140-159	y/o	90-99
HTA de grado 2	160-179	y/o	100-109
HTA de grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110
HTA sistólica aislada[b]	≥ 140	y	< 90

Figura 9. Clasificación de la PA. Extraído de 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. (110)

El rango de referencia de PA es para PAS menor que 120 mmHg y PAD menor a 80 mmHg.

La naturaleza asintomática de la HTA y la variabilidad de la misma retrasan el diagnóstico, considerándose comúnmente como un ¨asesino silente¨. Las principales manifestaciones clínicas se relacionan a daño de órganos diana, de entre los que se destacan:

- cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca
- ataque cerebrovascular
- enfermedad renal
- arteriopatía obstructiva

Asimismo, puede presentarse con una emergencia hipertensiva, definida como una PA típicamente de 220/130 mmHg o más con síntomas cardíacos o neurológicos agudos.

Se reconocen dos entidades de HTA diferentes a la HTA persistente, la HTA de bata blanca y la HTA enmascarada. La primera hace referencia a sujetos, tratados o no tratados, que tienen cifras de PA aumentadas en consultorio, con PA en domicilio (con monitoreo domiciliario de PA - MDPA, o monitoreo ambulatorio de PA - MAPA) normal. Esto se podría deber a una respuesta vasopresora por la situación de alerta o estrés ante el personal de salud. Está presente en un 30-40% de los individuos con PA elevada en la consulta, aumentando este porcentaje a más del 50% en ancianos. (110)

Por el contrario, la HTA enmascarada incluye sujetos con PA elevada en domicilio (MDPA y MAPA) y PA normal en consultorio. Se estima que el 15% de los pacientes con PA normal en la consulta tienen HTA enmascarada. La prevalencia es mayor en sujetos jóvenes, varones, fumadores. La HTA enmascarada se asocia a un aumento del riesgo de complicaciones vasculares. (111)

La HTA se clasifica en primaria o esencial y secundaria, haciendo referencia a si existe una causa subyacente potencialmente corregible. La mayoría de los pacientes con HTA presentan HTA primaria, siendo aproximadamente entre 5 y 10% los que presentan causas secundarias. Las causas de HTA secundaria más frecuentes son: síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño, hiperaldosteronismo, enfermedad renal, estenosis de arterias renales, consumo de drogas o sustancias como el alcohol. Otras causas menos frecuentes son: enfermedad tiroidea, enfermedad de cushing, feocromocitoma y coartación de aorta(111–113)

La HTA primaria es un trastorno complejo resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales. Entre los factores genéticos se destacan ciertos polimorfismos, con diferentes loci genéticos, asociados con la HTA. Estos representan una pequeña proporción de la heredabilidad. Se destaca entonces el poder acumulativo de los polimorfismos y/o el papel de algún otro factor no genético - mecanismos epigenéticos- los cuales se pueden modificar a través de cambios en el estilo de vida (factores ambientales).

Las modificaciones epigenéticas pueden ser iniciadas por diferentes factores ambientales y en distintas etapas de la vida. Las modificaciones epigenéticas incluyen la metilación del ADN, la modificación de histonas y los mecanismos basados en el ARN. (114)

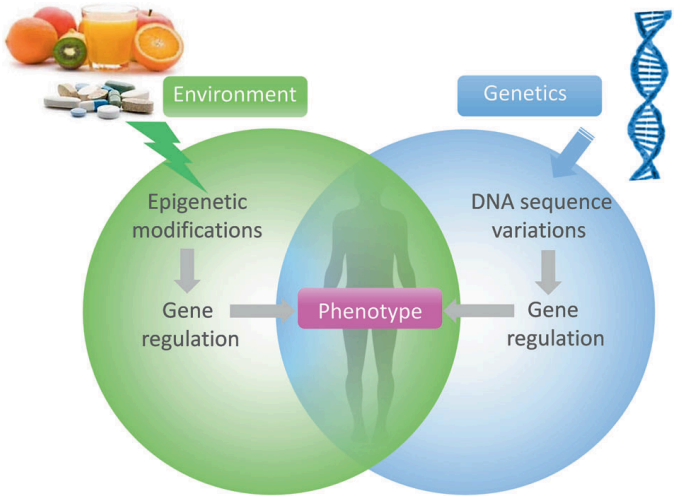


Figura 10. Interacción genes – ambiente. La epigenética, es decir, la forma en que los genes y el entorno interactúan, puede regular la expresión genética y controlar un fenotipo relacionado. Extraída de Arif et al. Epigenetic modification: a regulatory mechanism in essential hypertension. (115)

Los cambios epigenéticos son medibles y pueden modularse sustancialmente a través de estímulos ambientales (drogas, nutrición y edad). La epigenética debe considerarse como un actor clave en numerosas fisiopatologías, incluida la HTA primaria o esencial. (115)

Las intervenciones en el estilo de vida, incluidos cambios en la dieta, restricción de sodio, de consumo de alcohol y tabaco y ejercicio físico regular, pueden reducir la PA y prevenir o disminuir la probabilidad de desarrollar la HTA. La HTA no tratada y la HTA mal controlada se asocian a un riesgo mayor de eventos cardiovasculares y de mortalidad.

La guía ESC establece los siguientes puntos para inicio de tratamiento farmacológico, siguiendo un algoritmo terapéutico que se ajustará e individualizará para cada paciente: tratamiento combinado con una sola píldora (2 fármacos), bloqueador del sistema renina angiotensina (SRA) + un bloqueador de canales de calcio (BCC) o un diurético. Si la PA no se controla con el tratamiento higiénico, dietético y farmacológico con 2 drogas, se utiliza la combinación de 3 fármacos en una píldora: bloqueador del SRA más BCC y un diurético. El uso de monoterapia se reserva para pacientes con bajo riesgo, HTA de grado 1 y PAS < 150 mmHg, o para pacientes con riesgo muy alto y PA normal alta, o para pacientes mayores frágiles. Para la HTA resistente se agrega espironolactona, excepto si hay contraindicaciones. (110)

Deterioro cognitivo mínimo e Hipertensión Arterial

Se estima que más del 80% de los hipertensos no se encuentran adecuadamente controlados y la HTA no controlada ni tratada se asocia, como se mencionó, a deterioro cognitivo y demencia. (116,117)

Los avances en la medicina y en los tratamientos para resolver situaciones agudas secundarias a la enfermedad cardiovascular, han permitido prolongar la sobrevida. Ha sido reportado que 37% de los pacientes afectados por demencia tienen HTA, y que en personas de 65-74 años con demencia este porcentaje aumenta a 62%. (118,119)

La hipótesis sugiere que la HTA contribuye a la demencia a través de cambios en la autorregulación del flujo cerebral, por la arterioesclerosis (hialinosis, disfunción endotelial, y alteraciones de la permeabilidad celular) o por cardioembolia. (120) Los infartos cerebrales generados por este daño, se pueden presentar con manifestaciones clínicas caracterizadas por alteraciones conductuales, cambios en la capacidad intelectual, alteraciones de la memoria y desorientación temporo-espacial. Muchas veces estas expresiones clínicas pasan desapercibidas por la comunidad médica y son catalogados como asintomáticos, es decir ¨Infartos cerebrales silentes¨. (116)

Por otro lado, la HTA también está implicada en la patogenia de la EA. Las influencias más directas podrían ser por la mayor frecuencia de ovillos neurofibrilares y placas neuríticas, lo que refleja una vía en común proinflamatoria. Esto se explica por la disfunción endotelial, menor disponibilidad de óxido nítrico y prostaciclina, estimulando la proteína precursora de amiloide y la fosforilación de la tau. El daño endotelial secundario a HTA puede desencadenar una respuesta proinflamatoria y procoagulante con la consiguiente formación de placas seniles neuríticas. (120) Figura 11.

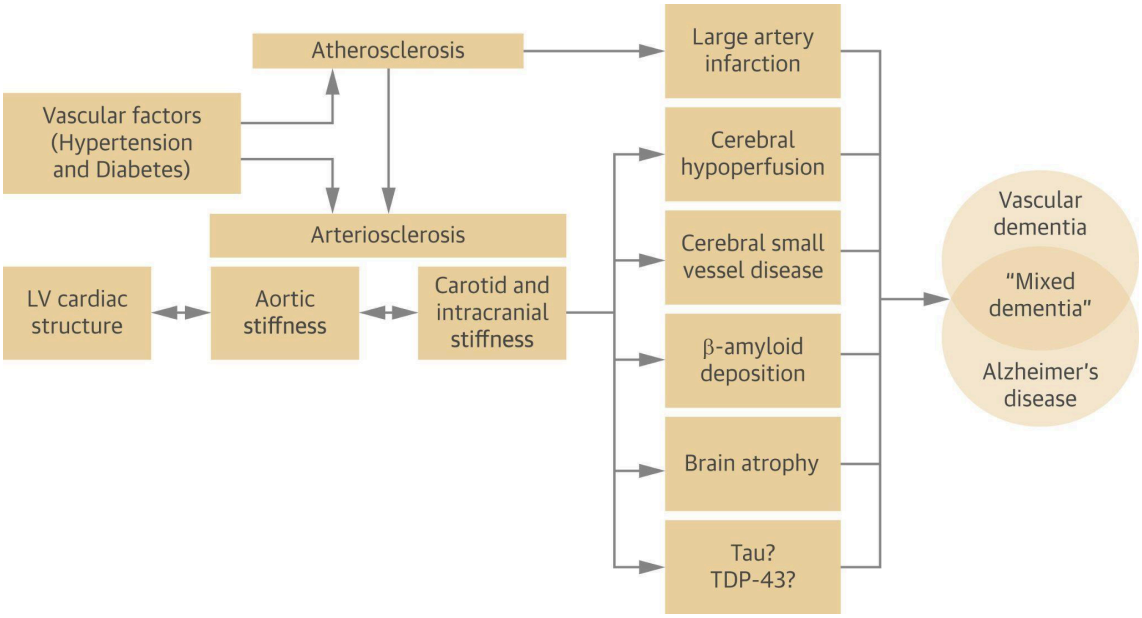


Figura 11. Vías conceptuales que vinculan los trastornos hipertensivos con la demencia y su patología relacionada. Extraída de Burke et al. Arterial Changes Connecting Hypertension to Alzheimer's Disease and Related Dementias.(121)

El modelo conceptual que se muestra en la figura superior vincula las contribuciones vasculares a la demencia. La HTA influye en la génesis y progresión de enfermedades vasculares subclínicas como son la aterosclerosis y la arteriosclerosis. Consecuentemente se produce un aumento de la masa del ventrículo izquierdo (VI), rigidez aórtica y rigidez arterial. Estos cambios vasculares se asocian con la co-ocurrencia de varias formas de patología cerebral: EA y demencias relacionadas. (121)

La evidencia clínica que apoya a la HTA como factor de riesgo para DCM ha sido cuestionada en el transcurso de los años. Un estudio cohorte, realizado en 2007, de 918 personas (media de 76.3 años) sin DCM seguidos por una media de 4.7 años, objetivó que el 36% desarrollaba DCM. Luego de ajustar por edad y sexo, la HTA estaba asociada a aumento del riesgo de DCM con OR 1.4 (IC 95% 1.06-1.77). (122) Sin embargo, Johnson KC y cols, en 2008, no encontraron asociación entre la HTA y el riesgo de desarrollar demencia o DCM, en su estudio que incluye 7149 mujeres mayores de 65 años seguidas por 4.5 años. (123)

Sabayan B y cols, en 2013 realizan un estudio para investigar la asociación entre la variabilidad de la PA y la función cognitiva en sujetos >70 años. Se incluyeron 5.461 participantes del estudio PROSPER trial, Estudio PROspectivo de Pravastatina en Personas Mayores en Riesgo, de los que se disponía de datos sobre la variabilidad de la PA y la función cognitiva.

Además, se realizó un subestudio de imágenes por resonancia magnética. Se encontró que la mayor variabilidad en la PAS, visita a visita médica, fue asociada a peor tiempo de reacción, velocidad de procesamiento, recuerdo inmediato y retraso en la memoria. Los hallazgos también fueron significativos para la variabilidad de visita a visita en la PAD. En el subestudio con RM se evidenciaron cambios en el volumen del hipocampo, aparición de infartos corticales

y microhemorragias cerebrales que podrían ser mecanismos patogénicos vinculados a esta asociación entre variabilidad de PA y mal performance cognitiva. (124)

Shim y cols, 2017, han descrito la pérdida del patrón "dipper" nocturno (descenso fisiológico de PA en la noche entre un 10-20%) y a la variabilidad de la PA como FR para EA. La pérdida del patrón dipper fue significativamente asociado a deterioro cognitivo. La corrección del mismo es importante para la prevención de EA independientemente de la reducción de la PA. (125)

Estudios longitudinales evidencian que la presencia de HTA mal o pobremente controlada (PAS mayor a 130 y PAD mayor de 80), aumenta en dos veces el riesgo de desarrollo y rápida progresión a deterioro cognitivo en 25 años de seguimiento. (126,127)

El estadio de la HTA, así como el nivel educacional fueron, en el estudio realizado por Muela y cols, los mejores predictores de DCM con HTA. Los dominios documentados como más afectados en este trabajo fueron: lenguaje, velocidad de procesamiento, dominio visoespacial y memoria.(128)

La evidencia es contundente y sólida en que la HTA afecta principalmente las **funciones ejecutivas**: planificación, abstracción, atención, flexibilización, memoria de trabajo, razonamiento y visoespacialidad. Ha sido demostrado en varios estudios que la sustancia blanca de los lóbulos frontales, y más específicamente de la corteza prefrontal, es la más afectada en pacientes con HTA.

Estos hallazgos se correlacionan con las alteraciones en los siguientes test o pruebas:

- evaluación de memoria de trabajo
- test del reloj
- series alternas y copia de dibujo
- Trail Making Test (TMT), Partes A y B.

La memoria de trabajo es el sistema de memoria a corto plazo, que permite el mantenimiento y la manipulación temporaria de la información durante la ejecución de tareas y actividades de la vida diaria (comprensión, aprendizaje y razonamiento). Puede ser entendida como la capacidad de mantener en el foco de la conciencia la representación interna de estímulos recientes y/o pasados, y utilizar esa información para elaborar.

Para su evaluación se utilizan diferentes tareas, dentro de las que se destacan nombrar las secuencias de letras y números, y dígitos inversos. El test de SPAN directo e inverso, consta de 2 partes: en la primera, el sujeto debe repetir una secuencia de números en el mismo orden que se le presenta verbalmente y, en la segunda parte - dígitos inversos, en el orden inverso al que se le presenta. (129)

El test del reloj, uno de los test breves más antiguos, es una prueba que tiene un componente semántico y otro viso-constructivo o ejecutivo. Se basa en la organización, orientación, conceptualización de la hora, atención, concentración y planificación de la tarea, y praxias motoras. Tiene como limitación que no puede explorar específicamente la memoria episódica, requiere un mínimo de habilidad grafomotora y no tiene un método de corrección unificado. (130)

Las Series alternas exploran las praxias motoras, mediante la imitación y repetición de movimientos. La copia del dibujo combina aspectos viso perceptivos y visoespaciales, ejecutivos y actividad motora.

El TMT se utiliza para evaluar la flexibilidad, la velocidad de la atención, la capacidad de planificación, realización sistemática y adaptación luego de recibir nueva información. (131,132) La parte A del TMT mide habilidades motoras, viso-espaciales y atención sostenida. El TMT B involucra además flexibilidad mental y atención dividida. (129)

En referencia al tratamiento farmacológico de la HTA y el impacto en los TNC, el tratamiento antihipertensivo parecería disminuir el riesgo de demencia vascular y de EA. (133) Un metaanálisis publicado 2013 compara los efectos de diferentes clases de fármacos antihipertensivos sobre la incidencia de deterioro cognitivo y demencia, observándose un efecto beneficioso en la función cognitiva con el tratamiento. Al igual que otros resultados publicados en la literatura se evidenciaron mejores resultados con los antagonistas de receptores de angiostensina II.(134)

Neuroimagen por resonancia en deterioro cognitivo: volumetría y RMf

Las técnicas no invasivas de neuroimagen avanzadas como la RM, sin exposición a radiaciones y que no requieren contraste, parecen muy prometedoras para brindar información del cerebro. La evaluación cerebral por imágenes de RM ha tenido un gran avance durante la última década.

La RM cerebral se indica para diagnosticar causas secundarias de demencia (hidrocefalia, tumores o causas vasculares), y orienta al subtipo de demencia según la topografía de los cambios estructurales causados por la neurodegeneración. Es clave para definir diferencias sutiles entre la pérdida de volumen cerebral sano y patológico.

La evaluación visual de los patrones de atrofia cerebral se apoya comúnmente con el uso de escalas de calificación visual. Sin embargo, estas escalas tienen un componente subjetivo ya que su aplicación depende en gran medida de la experiencia previa del imagenólogo, y tienen poca sensibilidad a los cambios prodrómicos.

La aplicación de las herramientas de volumetría cuantitativa, es decir la cuantificación automática de los volúmenes cerebrales regionales de un paciente individual y la comparación con los volúmenes de poblaciones sanas, pueden ayudar en la interpretación de la gravedad y distribución de la atrofia cerebral. Permite contextualizar los hallazgos haciendo referencia a volúmenes cerebrales normativos en poblaciones sanas, y así mejorar la precisión del diagnóstico radiológico de diferentes subtipos de demencia.(135)

Las adquisiciones más rápidas y el desarrollo de secuencias de RM avanzada, como espectroscopia de resonancia magnética, imágenes de tensor de difusión, imágenes de perfusión, imágenes de RMf e imágenes ponderadas de susceptibilidad (SWI), así como el mayor uso de las intensidades de los campos magnéticos han convertido a la RM en una herramienta invaluable para la evaluación detallada del cerebro. (136)

Más precisamente la RMf tiene un rol interesante en el área de la investigación, permitiendo conocer la conectividad y funcionalidad cerebral y de esta forma poder contribuir al entendimiento de las bases fisiopatológicas del deterioro cognitivo.

Los cambios en la señal dependiente del nivel de oxígeno en la sangre (BOLD) en la RMf, es una medida indirecta de la actividad neuronal. Ésta se refleja en la actividad sináptica de las neuronas a través de cambios en el flujo sanguíneo, volumen, y la relación de oxihemoglobina (O_2Hb)/ desoxihemoglobina (HHb) en sangre.

En los momentos de actividad neuronal aumenta la relación O_2Hb/HHb, por el mayor aporte de O_2Hb. La susceptibilidad magnética es más débil debido a esta mayor proporción de O_2Hb diamagnético, y por lo tanto la señal de RM aumenta traduciéndose en la imágen. (137) Figura 12.

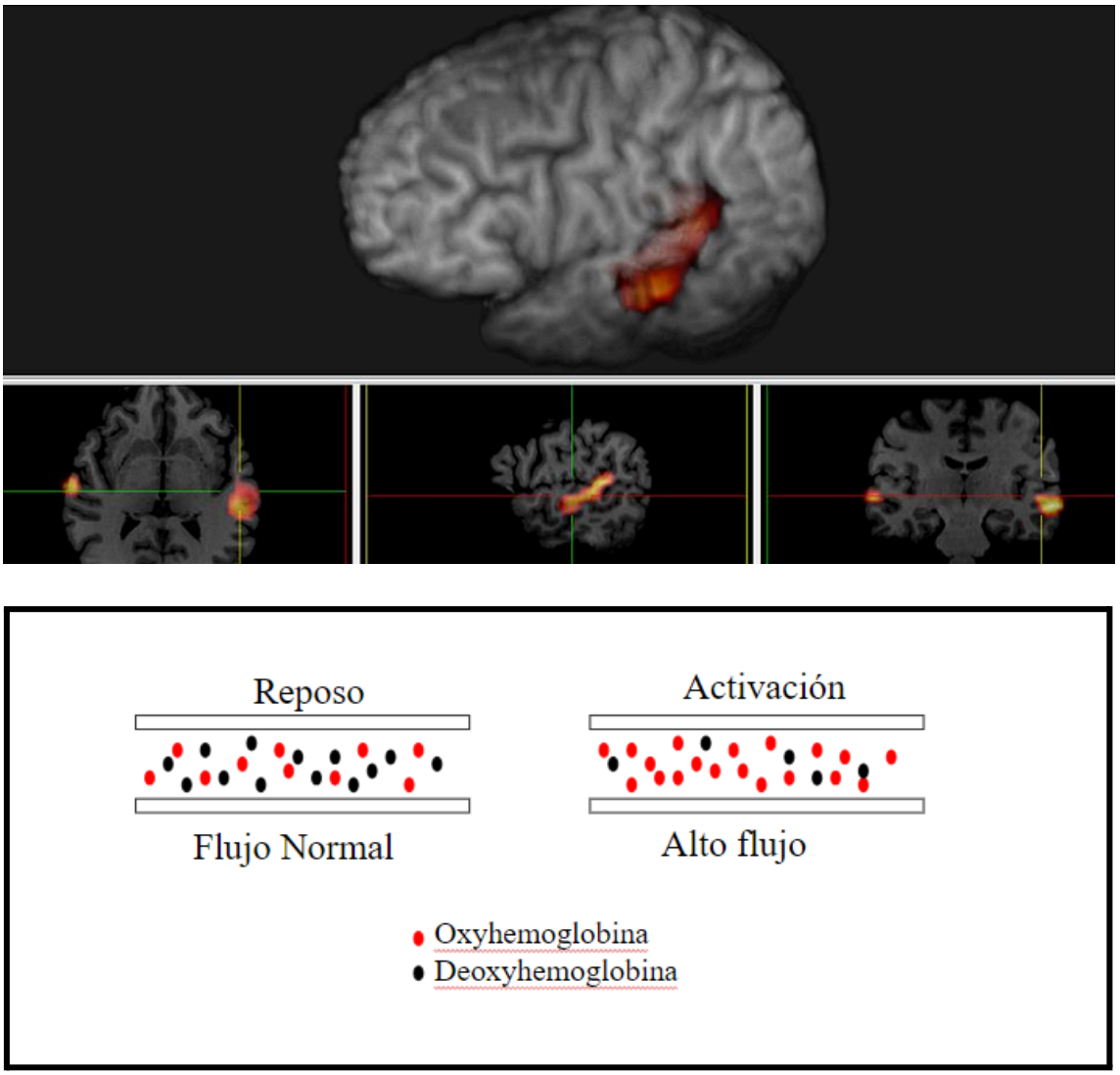


Figura 12. **Resonancia magnética funcional y señal BOLD.** Imagen superior de RMf, se observa el mapeo de la actividad neuronal en el cerebro captando los cambios en el nivel de oxígeno de la hemoglobina provocados por el uso de energía de las células cerebrales durante la realización de una tarea. En la imagen inferior se ilustran las concentraciones de oxihemoglobina (O_2Hb) / desoxihemoglobina (HHb) en sangre durante el reposo y la actividad neuronal.

Los estudios de RMf son útiles para evaluar alteraciones por trastornos cognitivos y afectivos. Se logra obtener información dinámica de la anatomía funcional cerebral mientras se realizan pruebas de evaluación cognitiva. La RMf tiene un rol permitiendo identificar a individuos en riesgo de desarrollar la enfermedad, para, a su vez, facilitando la intervención temprana y la identificación de dianas de tratamiento y marcadores de respuesta. (138)

Se han identificado anormalidades en los pacientes con patología psiquiátrica, como en el trastorno bipolar, en la activación cerebral durante tareas cognitivas y emocionales localizadas en regiones corticales, subcorticales y límbicas. (139)

Uno de los aspectos más estudiados en este campo es el de **la memoria de trabajo**, una de las funciones ejecutivas como se mencionó anteriormente. La memoria de trabajo es la habilidad mental en la que más nos involucramos en nuestro tiempo de vigilia, para centrar la atención y procesar experiencias perceptivas y representaciones mentales para realizar numerosas funciones cognitivas (interactuar y comprender al otro, interpretar y resolver problemas). Está alterada en numerosas patologías, degenerativas, traumáticas o de otra índole que afecten a los circuitos frontales corticosubcorticales. (140,141)

En la corteza prefrontal asienta un sistema atencional capaz de mantener activos dos bucles de información relevantes: el fonológico y el visoespacial. El primero, capaz de mantener palabras o números, implica sobre todo al hemisferio izquierdo, y el segundo asienta preferentemente en el hemisferio derecho.

Varios trabajos han estudiado las bases de la lesión neurológica a través del examen de patrones de activación cerebral mediante el uso de imágenes de RMf durante una tarea de función ejecutiva (la memoria de trabajo no espacial) evaluada mediante el uso de una tarea N-back. Los paradigmas neurofuncionales basados en las tareas N-back, están relacionados con la manipulación de la información. Este paradigma consiste en tareas en las que se busca que el sujeto reconozca o recuerde un estímulo que se presentó previamente (ejemplo: un número, una imágen). En una tarea 1-back se le pide que recuerde el estímulo previo o que reconozca si el estímulo actual corresponde al presentado anteriormente; en el 2-back implica identificar si el estímulo actual corresponde al presentado en dos muestras previas, y así sucesivamente. (138)

En 1995, Casey et al, utilizaron la RMf para examinar el patrón de actividad de la corteza prefrontal en niños prepúberes durante la realización de una tarea de memoria de trabajo no espacial. Los niños observaron secuencias de letras y respondieron cada vez que una letra se repetía con la intervención de una letra no exactamente idéntica. En la tarea de comparación, los sujetos monitorean secuencia similar de letras en busca de cualquier ocurrencia de una sola letra objetivo pre especificada. La activación de las circunvoluciones frontales inferior y media se observó de forma fiable en sujetos durante la realización de la tarea de memoria de trabajo en relación con la tarea de comparación. La activación aumentó y disminuyó con un curso de tiempo que fue altamente consistente con las manipulaciones de tareas y se correlacionó con el desempeño conductual. (142)

La activación frontal en RMf observada en el trabajo de Bartés-Serrallonga, con el objetivo de evaluar la atención sostenida y la memoria de trabajo, incluye las áreas premotora (BA 6) y prefrontales dorsolateral (BA 9 y 10), ventral (BA 11) y ventrolateral izquierda (BA 44), así como la zona ventromedial (BA 32). El área premotora lateral es probablemente el área más activa, relacionada clásicamente con la secuenciación motora y la planificación de movimientos. Estudios que preceden este estudio han demostrado que la región premotora lateral está también involucrada en el rendimiento de la memoria de trabajo. El paradigma que se utilizó se basa en el Continuous Performance Test (CPT), la versión de pares idénticos (CPT-IP), una serie de 27 cifras de cuatro dígitos en los que los participantes que respondieron pulsando un botón cuando se produjera la aparición de la misma cifra dos veces consecutivas.

Las funciones ejecutivas y la memoria de trabajo se ven representadas en las activaciones de las zonas prefrontales ventral y lateral. Asimismo, la activación del área de Broca (BA 44) podría estar relacionada con los procesos de la memoria de trabajo verbal. (143) En la Figura 13 se muestran las áreas cerebrales de Brodmann mencionadas.

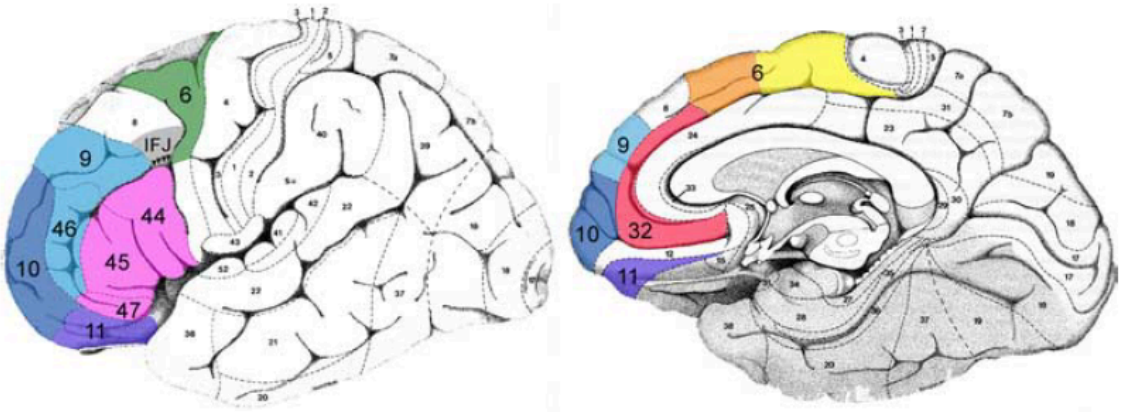


Figure 1. Depicted here are the subregions of the human brain referred to in text. Regions shown on the lateral surface are orbitofrontal cortex (BA 11; shown in purple), VLPFC (BA 44/45/47; pink), inferior frontal junction (IFJ; gray), DLPFC (BA 9/46; light blue), anterior prefrontal cortex (BA 10; dark blue), and dorsal premotor cortex (BA 6; dark green). Additional regions shown on the medial surface are pre-SMA and SMA (BA 6; orange and yellow, respectively) and medial prefrontal cortex (BA 32; red). The inverted triangles in the IFJ indicate that it is buried in the sulcus. This figure has been adapted from Duvernoy (1991).

Figura 13 Extraído de Bunge et al en: Neural Circuitry Underlying Rule Use in Humans and Nonhuman Primates. (144)

Por otro lado, la disfunción del hipocampo está estrechamente relacionada con la EA. El hipocampo es un área clave para crear nuevos recuerdos y también es una de las primeras áreas del cerebro que se deteriora con la edad. Estudios recientes han confirmado que la neurogénesis en el hipocampo es sostenible, pero disminuye con la edad, lo que afecta seriamente la función de aprendizaje y memoria de los pacientes con EA. (145)

Trabajos científicos con RMf en pacientes con DCM de etiología no vascular, en etapa pre sintomática y temprana de su enfermedad, han documentado una hiperactividad en el hipocampo en comparación con estudio en controles. Se reconoce esta hiperactividad como predictora de rápido deterioro cognitivo, dicho de otro modo, la progresión clínica del deterioro de la memoria se acompaña de una disminución de la actividad del hipocampo en la RMf. (146)

Un estudio publicado con RMf 2014, evidenció que en sujetos con DCM que realizan entrenamiento de la memoria, se observa un aumento de la activación del hipocampo y una activación de diferentes regiones corticales parietales y frontales. El entrenamiento de la memoria podría estimular la aparición de mecanismos compensadores cerebrales para restaurar las capacidades inicialmente afectadas.(147)

En esta misma línea, van Os Y y cols, demostraron que en sujetos mayores con DCM o EA, que recibieron terapias cognitivas presentan cambios en neuroimagen, ya sea en RMf, tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y /o PET. Durante la realización y entrenamiento en tareas de memoria, observaron un aumento de la perfusión del hipocampo y disminución de la corteza frontal, apoyando la existencia de neuroplasticidad en el hipocampo, y por ende mayor eficiencia neuronal. (148)

Deterioro cognitivo, Hipertensión arterial y Resonancia Magnética funcional

Los compromisos de las funciones ejecutivas secundarias a la HTA podrían resultar de la desmielinización subcortical por el daño vascular, lo que se conoce como "síndrome de desconexión" con la corteza prefrontal, circuito dorsolateral. (116) Figura 14.

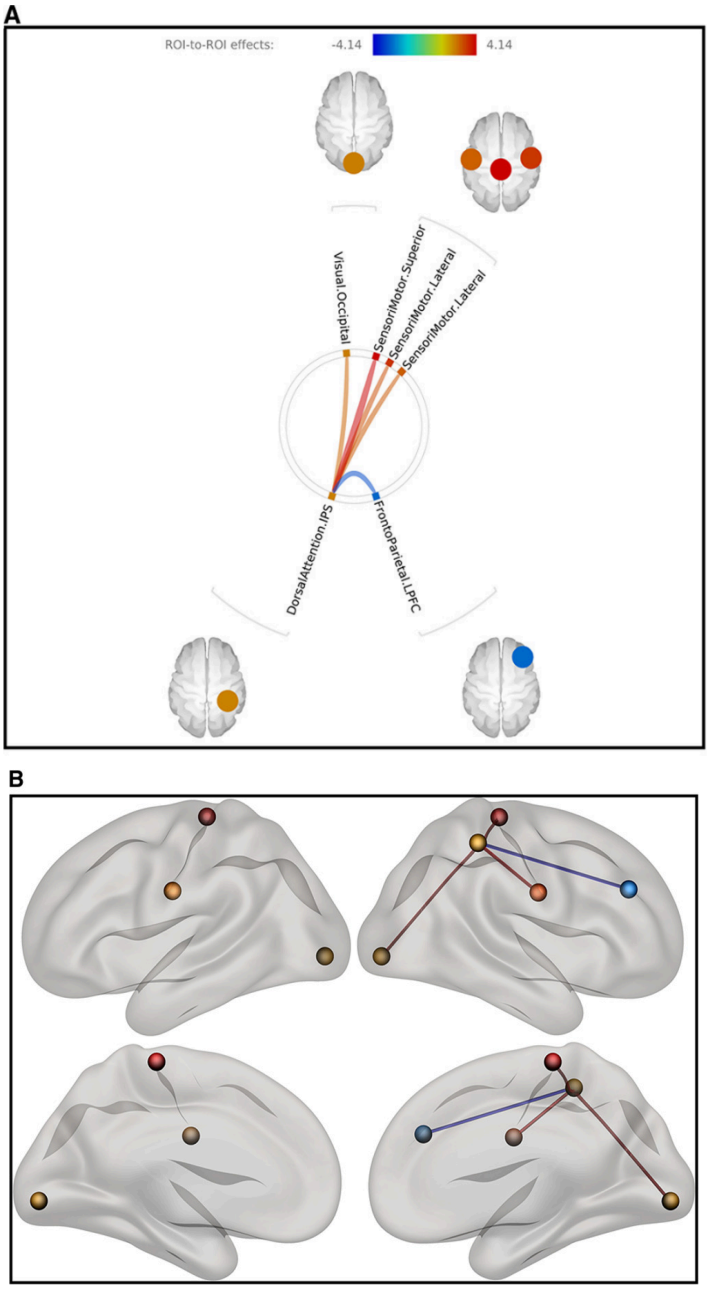


Figura 14. **Síndrome de desconexión**. Anillo de conexión (A) y reconstrucción tridimensional (B) de conexiones cerebrales alteradas en pacientes con HTA. El surco intraparietal de atención dorsal es el centro de la subred de conexiones alteradas, con una mayor conectividad funcional hacia la región occipital de la red visual y las regiones de la red sensorio-motora y una conectividad funcional

disminuida hacia la corteza prefrontal lateral de la red frontoparietal (LPFC). El ROI indica la región de interés. Extraído de Carnevale et al. Hypertension. 2020. (149)

La RMf en estado de reposo se ha utilizado para explorar el acoplamiento hemodinámico funcional del cerebro en diferentes regiones y su conectividad en pacientes con HTA en comparación con normotensos.

Un estudio en el que se incluyeron 37 sujetos (18 normotensos y 19 hipertensos) se evidenciaron conexiones alteradas en pacientes con HTA en:

- la red de atención dorsal y la red sensoriomotora
- red de atención dorsal y red visual
- red de atención dorsal y red frontoparietal.

Estas alteraciones estaban en relación con las puntuaciones de la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA). Es decir, los cerebros hipertensos presentan una red de alteraciones de la conectividad funcional que se correlacionan con la disfunción cognitiva y la integridad microestructural. (149)

El mantenimiento de una adecuada memoria de trabajo en la vejez está condicionado por una menor probabilidad de padecer HTA, bajo consumo de colesterol, ingesta moderada de alcohol, y puntaje alto en la escala de vocabulario.

El rol de la HTA en el desempeño de las funciones ejecutivas como la memoria de trabajo está bien estudiado. (150)

La perfusión sanguínea es crítica para preservar no solo los procesos cognitivos de baja exigencia sino también procesos de memoria de trabajo altamente exigentes. De esto deriva que la HTA deteriora la estructura y la función de la vasculatura cerebral, lo que conduce a un acoplamiento neurovascular disfuncional. (151)

La red frontoparietal (FP) sustenta principalmente los dominios ejecutivos centrales de la cognición, siendo una de las redes funcionales de estado de reposo más importantes y comunes. Otra de ella es la red de modo predeterminado (por su traducción del inglés default mode network (DMN)) que sustenta principalmente los dominios sociales centrales de la cognición, como la autorrepresentación y la mentalización. (152,153)

El estudio realizado por Gu Y y cols, tuvo como objetivo valorar las alteraciones en neuroimagen, RMf y DMN en pacientes con HTA, con o sin deterioro cognitivo e investigar las asociaciones entre el rendimiento cognitivo y las anomalías de la red. Se realizaron pruebas neuropsicológicas y RMf en estado de reposo a 74 sujetos, 30 con HTA sin deterioro cognitivo, 25 pacientes con HTA y deterioro cognitivo, y 19 controles sanos. Se realizó un análisis de conectividad funcional para identificar los patrones de DMN. Las diferencias entre ambos

grupos se mostraron principalmente en las regiones del cerebro relacionadas con el subsistema central y el subsistema medial dorsal de la DMN.

El análisis post hoc reveló una tendencia de disociación entre los subsistemas DMN en el grupo sin deterioro cognitivo. Por el contrario, el grupo de HTA con deterioro cognitivo mostró una FC mucho mayor en ambos subsistemas.

Es importante destacar que el aumento de conectividad funcional del subsistema medial dorsal en los pacientes con deterioro cognitivo se asoció con un rendimiento cognitivo deficiente, como las puntuaciones en el Mini-Examen del Estado Mental (MMSE) (ρ = -0,438, P = 0,029) y la Evaluación Cognitiva de Montreal, MoCA (ρ = -0,449, p = 0,025). Los hallazgos sugieren que las conectividades ampliamente aumentadas en el subsistema central y el subsistema medio dorsal de la DMN pueden distinguir la hipertensión con deterioro cognitivo de la hipertensión con cognición normal. El cambio característico en el subsistema medial dorsal puede convertirse en un biomarcador temprano de imagen para el diagnóstico y tratamiento del deterioro cognitivo asociado con la HTA. (154)

Este estudio utiliza dos de las herramientas más utilizadas para screening de TNC que aportan valiosa información. En primer lugar, la evaluación cognitiva por MoCA es una prueba breve de 30 preguntas, que tiene un importante rol en el screening de DCM. Evalúa la atención y concentración, funciones ejecutivas, memoria, lenguaje, habilidades viso-constructivas, pensamiento conceptual, cálculos y orientación. La puntuación total posible es de 30 puntos y una puntuación ≥26 se considera normal. La puntuación de 25 o menos, se considera como un indicador de DCM. Si el nivel educativo es menor a 12 años se agrega 1 punto al puntaje total. (155) Por otro lado, el MMSE es el test más utilizado para el screening de demencia, que puede realizarse en 5-7 minutos, pero presenta limitaciones para el diagnóstico de estadíos previos. Consta de 11 ítems que evalúan: atención y orientación, memoria, registro, recuerdo, cálculo, lenguaje, y capacidad de trazar un polígono. La puntuación máxima es de 30 y puntuaciones menores a 24 indican mayor deterioro cognitivo. Los rendimientos en esta prueba están influenciados por el nivel cultural de los sujetos por lo que se requiere adaptar los puntos de corte a las características sociodemográficas de los pacientes. (156)
El MMSE con una puntuación de corte de 26, tuvo una sensibilidad del 18 % para detectar DCM, mientras que el MoCA detectó el 90 % de los sujetos con DCM. En el grupo de EA leve, el MMSE tuvo una sensibilidad del 78 %, mientras que el MoCA detectó el 100 % de los casos. La especificidad para MMSE y MoCA del 100 % y 87 %, respectivamente. (157)

El grupo de Li X y cols también estudiaron la relación entre el deterioro cognitivo, la función cerebral y los cambios estructurales en pacientes hipertensos en una muestra grande de personas de etnia Han. El desempeño cognitivo fue evaluado con una batería de pruebas neuropsicológicas, y para valorar las alteraciones cerebrales fisiopatológicas se eligió una muestra representativa para RM y RMf en estado de reposo y tecnología de imágenes de

tensor de difusión (DTI) para investigar la conectividad funcional y estructural de las redes funcionales. Los pacientes con HTA mostraron disfunción ejecutiva, junto con conectividad funcional interrumpida en las redes FP y reducción de la integridad de la sustancia blanca en el fascículo longitudinal superior bilateral. Es importante destacar que los cambios de conectividad funcional midieron el impacto de las alteraciones de la sustancia blanca en el deterioro cognitivo en el grupo con HTA. (149)

Considerando la revisión expuesta, la situación sociodemográfica actual, los avances en salud que permiten mayor sobrevida, el consiguiente envejecimiento cerebral y mayor probabilidad de padecer enfermedades cerebrovasculares y TNC, nos planteamos las siguientes hipótesis de investigación.

Documentar posibles cambios en:

- ✔ **el rendimiento o performance cognitiva, mediante cambios favorables en los puntajes de las pruebas cognitivas**

- ✔ **la volumetría cerebral, con mantenimiento de volumen de los hipocampos y amígdalas**

- ✔ **la activación cerebral, durante la realización de tareas de memoria de trabajo, con activación más focal y menor necesidad de activación de áreas de asociación**

En una población de sujetos con HTA luego de lograr un adecuado tratamiento y control de la misma durante 6 meses.

Objetivos

Objetivo general

Contribuir al entendimiento de los mecanismos implicados en la performance cognitiva pobre y el DCM, su eventual evolución a demencia y su relación con el control de la HTA: correlación clínico-imagenológica.

Objetivos específicos

1. Construir un protocolo de valoración cognitiva para sujetos hipertensos en riesgo de DCM.

2. Valorar estructural y funcionalmente a través de RM las alteraciones cerebrales en sujetos hipertensos con leves alteraciones de la performance cognitiva.

3. Establecer la utilidad de la RMf en la valoración de la función ejecutiva y su posible aplicación en la práctica clínica.

Materiales y Métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio analítico, longitudinal y prospectivo durante el período 2021-2023. Se trata de un estudio piloto y prueba de concepto, que se podrá ampliar en función de los logros obtenidos.

Población

La población en estudio estuvo constituida por diez pacientes que asisten a la Policlínica de Hipertensión Arterial del Hospital Maciel a cargo de profesores de la Unidad Académica Médica "3".

Se incluyeron sujetos hipertensos recientemente referidos a la Policlínica de HTA, con test cognitivos alterados, entre 50 y 80 años, que hayan otorgado el consentimiento informado.

Se excluyeron aquellos con: HTA diagnosticada hace más de 10 años, HTA secundaria, nivel educativo menor a 6 años o historia de repeticiones escolares, antecedente de repetición escolar, antecedente de ataque cerebrovascular (ACV), enfermedad psiquiátrica grave, discapacitante o no controlada, enfermedad neurodegenerativa conocida, antecedente de neurocirugía, y con comorbilidades que determinen contraindicaciones para realización de resonancia magnética.

Metodología

- **Tiempo de captación (t0)**

Al momento de la captación, luego de otorgar el consentimiento informado en forma verbal y escrita, se realizó un cuestionario pre-confeccionado para recabar información de su enfermedad. Se relevaron datos acerca de: años desde el diagnóstico de HTA, grado de la misma según la guía ESC 2018, tratamientos recibidos hasta el momento, repercusiones (insuficiencia cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda, síncope, cardiopatía isquémica, arteriopatía obstructiva crónica de miembros inferiores, retinopatía hipertensiva, enfermedad renal crónica a forma de nefroangioesclerosis) y antecedentes personales de: diabetes mellitus, dislipemia, obesidad, hiperuricemia, uso indebido de drogas (tabaco, alcohol, marihuana, cocaína y pasta base de cocaína), depresión y ansiedad.

Valoración cognitiva

Posteriormente, el mismo día de la consulta, se realizó la valoración cognitiva tutorada por el Prof. Agdo. de UA. Médica "3" Dr. Mario LLorens, con experiencia en el tema, a la totalidad de los pacientes.

Las mismas se llevaron a cabo en un escritorio alejado de los consultorios de asistencia, en un ambiente tranquilo, y con una duración promedio de 30 a 40 minutos.

Se les explicó a los participantes que las pruebas no tenían carácter evaluativo, sino que permitirían acercarnos al rendimiento cognitivo individual. Las pruebas que se realizaron se detallan a continuación. (Anexo 3)

- AVD: escala para valoración de actividades de la vida diaria. AVDI: escala para valoración de actividades instrumentales de la vida diaria. Ambas escalas proveen un marco de funcionamiento general del sujeto y un acercamiento a la valoración de las praxias en el entorno natural.

- RAPS4: Rapid Alcohol Problems Screen, screening de alcoholismo.

- HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale, es un instrumento autoadministrado para pacientes ambulatorios. HAD cuestionario a (ansiedad)- HAD cuestionario d (depresión).

- MMSE: Mini Mental Test, test breve, sencillo para detección de deterioro cognitivo global. Las dimensiones que evalúa son: memoria, atención, lenguaje y viso-construcción. No evalúa la función ejecutiva. El puntaje es de 30 puntos. El punto de corte tradicional es de 24, para el trabajo se consideró 26, según lo utilizado en la mayoría de estudios internacionales. (129)

- SPAN: Digit Span (DGS) es una medida de la memoria verbal a corto plazo y memoria de trabajo que se puede utilizar en dos formatos, directo - Forward Digit Span e invertido - Reverse Digit Span.

- TMT: test del trazo o Trail making test, valoración de varias funciones cognitivas entre ellas atención y capacidades ejecutivas, corresponde al "focalizar y ejecutar". El TMT A mide atención sostenida, habilidades visoespaciales y motoras, mientras que el TMT B agrega flexibilidad mental y atención dividida. Requiere ser corregido por el nivel educacional y la edad, ya que el tiempo de realización es más prolongado en añosos y con menor nivel educacional. (129)

- MIS: Memory Impairment Screen, test breve, evalúa la memoria, mediante recuerdo libre y/o facilitado. Es un test de 4 ítems, en el que se basa en una tarea de aprendizaje

y recuerdo con clave, controlados semánticamente. Requiere que el sujeto busque su respuesta dentro de una categoría. El punto de corte de 5 tiene una sensibilidad de 0.86 y especificidad de 0.91 en la detección de demencia. (129)

- Memoria de trabajo verbal: series automáticas numéricas y de meses directo e inverso.

- Memoria reciente: mediante cuestionario de hechos recientes.

- Memoria remota: mediante cuestionario de hechos lejanos. Esta se entiende como un sistema que permite evocar los hechos vividos (memoría episódica y semántica). (129)

- Fluencia verbal: fonológica y semántica, para evaluar lenguaje, la capacidad de almacenamiento semántico, la habilidad de recuperación de la información y la indemnidad de las funciones ejecutivas.

- Mini Boston: o test de Boston abreviado, es una prueba de denominación por confrontación visual, evalúa memoria semántica y lenguaje. Consiste en mostrar 12 dibujos con el objetivo de que el sujeto denomine cada uno.

- Copia de figura: la copia de figura compleja evalúa la atención, concentración, coordinación fina, habilidades visoespaciales, memoria no verbal, planificación y organización estratégica.

- Test del reloj: se solicita que dibuje un reloj con todas las horas y que ponga las agujas marcando las cuatro menos veinte. Se le asigna un punto por cada uno de los componentes correctos. El puntaje máximo es 7, menor o igual a 5 se cataloga como alterado.

- Alternancia inhibición: series motoras alternas, evalúa función ejecutiva, programación. Esta tarea está constituida por una combinación de gestos gráficos o motores, serie de Luria “puño, canto y palma”, que se han de ejecutar alternados en una secuencia establecida, lo que requiere flexibilidad mental. Esta serie evalúa las funciones del lóbulo frontal.

- Test de la guarda: corresponde a la secuencia gráfica, en la que se repiten secuencialmente dos elementos (rectángulo y triángulo). El sujeto copia y continua el dibujo de una guarda, evaluando la capacidad ejecutiva.

- Capacidad de síntesis: se nombran palabras relacionadas y el sujeto dice qué tienen en común.

- MoCA: evalúa 6 dominios cognitivos (memoria, capacidad visuo-espacial, función ejecutiva, atención, lenguaje y orientación). Se obtiene un puntaje del 0 al 30 adecuándolo al nivel de escolaridad, siendo un puntaje menor o igual a 25 el punto de corte a nivel mundial para considerar un MoCA como alterado. En el trabajo realizado por Spósito y Llorens en una cohorte de la población que asiste a la Policlínica de HTA del Hospital Maciel el punto de corte de menor o igual a 24 en el puntaje del MoCA, se asoció a un mayor valor predictivo positivo. (157)

- Praxias: se solicita que haga la mímica de 4 acciones (ejemplo: atar los cordones, peinar, saludar, realizar una mímica).

Esta selección de pruebas para la evaluación cognitiva se basó en lo propuesto por el Instituto cardiovascular de Buenos aires (ICBA) y la decisión del equipo investigador de complementar con otras pruebas con respaldo en la evidencia científica y práctica clínica.

La Evaluación Neurocognitiva que realiza la Unidad Corazón-Cerebro del ICBA, incluye el MMSE, test del reloj, gráficos seriales como test de la guarda, mini Boston, fluencia verbal, HAD. El Dr. Augusto Vicario, cardiólogo y jefe de la Unidad Corazón-Cerebro, otorgó el consentimiento para la aplicación de la misma en la Policlínica de HTA del Hospital Maciel (centro asociado de la Red Federal Corazón y Cerebro).

Las pruebas complementarias seleccionadas fueron: MoCA, SPAN, MIS, TMT, memoria de trabajo verbal, memoria reciente, habilidades visoespaciales mediante copia de figura compleja, series motoras de alternancia inhibición, capacidad de síntesis y screening de alcoholismo (RAPS4).

Se organizaron estas pruebas según su propósito o finalidad principal para facilitar la interpretación de resultados. Es entendido que la mayoría de las pruebas valoran más de un dominio cognitivo, por lo que esta categorización es con fines de ordenamiento de resultados.

- Screening de comorbilidades: alcoholismo, depresión y ansiedad, entendiendo las mismas como factores que pueden incidir en la peor performance cognitiva. RAPS4 y HAD

- Valoración cognitiva global: vinculado a la independencia para actividades de la vida diaria y destreza motora (AVD, AVI y praxias) y a las pruebas de screening de demencia y deterioro cognitivo leve (MMSE y MoCA).

- Valoración principalmente de la memoria: MIS como valoración global y breve, pruebas de memoria reciente y eventos remotos, memoria semántica por miniBoston.

- Valoración de funciones ejecutivas: test del reloj, TMT A y B, fluencia verbal, alternancia inhibición y test de la guarda. La memoria de trabajo mediante series numéricas meses del año y test de SPAN.

- Valoración de viso-percepción y viso-contrucción: copia de figura compleja. En esta valoración asimismo se puede incluir el TMT y test del reloj.

- Valoración de la capacidad de síntesis

La interpretación de cada uno fue normal o alterada y se registró el puntaje obtenido en cada prueba. Los resultados de las mismas se ajustaron al nivel educativo en caso que correspondiese por la prueba.

Resonancia Magnética

En el momento de la captación se realiza vía web y vía papel la solicitud de Resonancia Magnética, con el código "MRI-HTA 1". Este código, acordado por los investigadores, se notificó a la coordinación del CUDIM y Dirección del Hospital Maciel para dar lugar a la realización del protocolo de investigación con RMf en CUDIM.

En cada caso se comunicó telefónicamente a la Profa. Agda. Margarita García Fontes para seguimiento de la solicitud. Los pacientes fueron citados para la realización de la RM en las primeras dos semanas de la captación, en forma telefónica acordando la fecha de realización con el paciente y la familia.

Una vez en el CUDIM, se les explica a los sujetos las características del estudio, los paradigmas que se van a utilizar y la importancia de la atención y tranquilidad al momento del mismo.

La Resonancia Magnética Tesla con volumétrica secuencia 3DT1 se realizó en un equipo General Electric, y el análisis volumétrico fue pos procesado con el software libre: Freesurfer. Freesurfer es un paquete de código abierto para el análisis y la visualización de datos de neuroimagen estructural, funcional y de difusión de estudios transversales y longitudinales. Fue desarrollado por el Laboratorio de Neuroimagen Computacional del Centro Athinoula A. Martinos de Imágenes Biomédicas. El flujo de procesamiento completo para datos de imágenes de RM incluye extracción de cráneo, corrección de campo de sesgo, registro y segmentación anatómica, así como reconstrucción, registro y parcelación de la superficie cortical.
El CUDIM cuenta con un Físico, colaborador científico del trabajo, que realizó el post procesado utilizando esta herramienta del programa. Los hallazgos en los individuos incluidos se compararon con una base de datos de Volumetría Cerebral Normativa.

También se realizó una RMf para mapear la actividad neuronal mediante cambios en la señal BOLD. Se seleccionó previamente por el equipo investigador un paradigma de memoria para generar la actividad neuronal objetivo. Los paradigmas son estímulos organizados con determinadas pautas temporales para un determinado propósito, es decir una "tarea".



Figura 15. Sala del Resonador y proyección del paradigma

Elección del paradigma de memoria

Esta elección se llevó a cabo luego de discutir qué memoria es la relacionada con la hipótesis de investigación y cuál es la mejor forma de valorarla teniendo en cuenta las características de la población.

Para ello se plantearon paradigmas vinculados a la memoria de trabajo. Entendiéndose la misma como aquella que permite el mantenimiento y manipulación de la información en forma temporal, mientras se ejecutan un amplio rango de tareas (comprensión, aprendizaje, razonamiento). Es el "buffer" en la que se mantiene la información mientras está siendo procesada. (129) En referencia a esto, la elección del paradigma se basó en tareas N-back que están relacionadas con la manipulación de la información.

Los paradigmas pueden ser simples o complejos. En los primeros los sujetos deben recordar información de la misma forma que lo memorizaron. En los complejos el participante debe realizar dos actividades secuenciales: almacenamiento de la información y posterior interferencia sobre dicho almacenamiento. (158)

Las imágenes para utilizar podían corresponder a figuras de cuadros de pintores reconocidos a nivel mundial, o a figuras simples como las geométricas. Los paradigmas con imágenes de cuadros pueden involucrar otras dimensiones como la memoria emotiva y ser más desafiantes. Por otro lado, el estudio realizado por Spósito y LLorens (2022), que caracteriza la población que asiste a la Policlínica de HTA del Hospital Maciel, encontró que 19.8% de los pacientes tenían 12 o más años de escolaridad. (157) Frente a estas consideraciones se optó por el paradigma con figuras geométricas, confeccionando 3 paradigmas con orden creciente de complejidad. Antes de aplicar los paradigmas con los pacientes, se realizó una "prueba" con funcionarios del CUDIM para comprobar los tiempos y el entendimiento. Los 3 paradigmas se proyectan a la totalidad de pacientes.

- Paradigma de memoria simple: se muestran secuencias de figuras geométricas sin color y posteriormente un punto negro en el que el sujeto debe evocar las imágenes.

- Paradigma de memoria de colores: se muestran secuencias de figuras geométricas con color (ejemplo triangulo rojo, cuadrado verde, circulo amarillo) y posteriormente un punto negro en el que el sujeto debe evocar las imágenes.

- Paradigma de elección: se muestran secuencias de figuras geométricas y en última instancia se muestra una figura geométrica diferente, posteriormente un punto negro en el que el sujeto debe recordar si la última figura geométrica estaba en las secuencias iniciales las imágenes.

En los paradigmas de memoria simple y de colores se muestran tres imágenes, cada imagen se mantiene durante 10 segundos y posteriormente se dejan 30 segundos ¨de reposo¨ para que evoque las imágenes previas.

En el paradigma de elegir se muestran tres imágenes, manteniendo cada una por 10 segundos y luego durante el tiempo ¨de reposo¨ se muestra la figura geométrica diferente

- **Tiempo de control (t1)**

A los 6 meses del control de cifras de PA y bajo tratamiento bien dirigido, supervisado se repite la valoración. Se gestiona el mismo plan de acción que en el t0, en ese momento se realiza la valoración cognitiva y se solicita de igual forma la RM con código “MRI-HTA 2”.

El control de cifras de PA se define según objetivos individualizados. Se determinó el mismo por el monitoreo domiciliario basado en el registro de cifras de PA (tres veces por semana), en el resultado del Monitoreo ambulatorio de PA (MAPA) y las tomas de PA en consultorio.

Asimismo, durante ese período de tiempo (t0-t1), variable para cada sujeto, se realizaron llamadas telefónicas en forma mensual o bimensual para valorar necesidad de ajuste de tratamiento según cifras relatadas telefónicamente y favorecer la adherencia al tratamiento higiénico dietético y medicamentoso. En algunos casos se recurrió a la comunicación telefónica con familiares o cuidadores para pautar los controles, generando mayor cumplimiento.
De informarse cifras de PA elevadas se citaba para esa semana a la Policlínica para hacer la valoración y ajustes pertinentes.

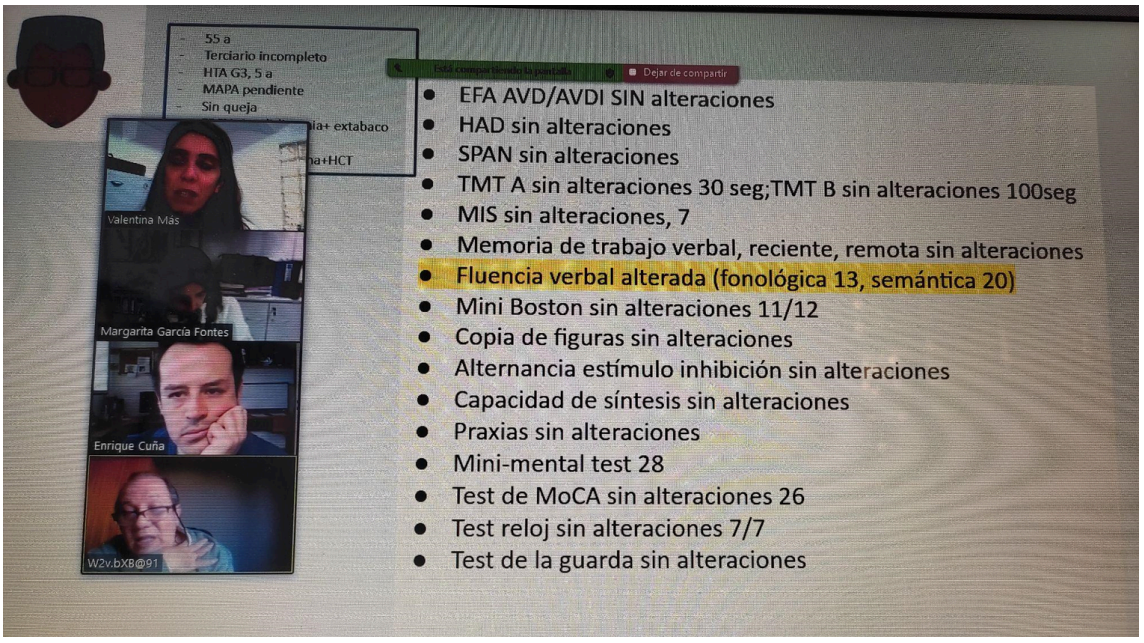
Valoración cognitiva
Se realizan nuevamente las pruebas cognitivas por el mismo personal médico, en un ambiente tranquilo y alejado del consultorio de asistencia.

Resonancia Magnética
Se realizó RM con volumetría y RMf con igual protocolo para cada paciente, dirigida por el mismo personal.

- **Conformación de una Comisión interdisciplinaria de análisis**

Para la valoración cualitativa de las imágenes, su correlación con la clínica y el paradigma utilizado, se conformó una **Comisión** integrada por diferentes disciplinas y niveles de saberes: Físico Médico, Profa. Agda. de Imagenología, Prof. de Neuropsicólogo y Profa. Adjta. de Clínica Médica.

La misma con reuniones semanales, vía zoom, durante 9 meses, buscó desarrollar herramientas para interpretar las áreas de activación cerebral y confrontarse en equipo interdisciplinario. Se presentaban los casos mediante google presentaciones, como documento compartido, con datos patronímicos edad sexo y nivel educativo, resultados de pruebas neurocognitivas y de volumetría, e imágenes por RMf.



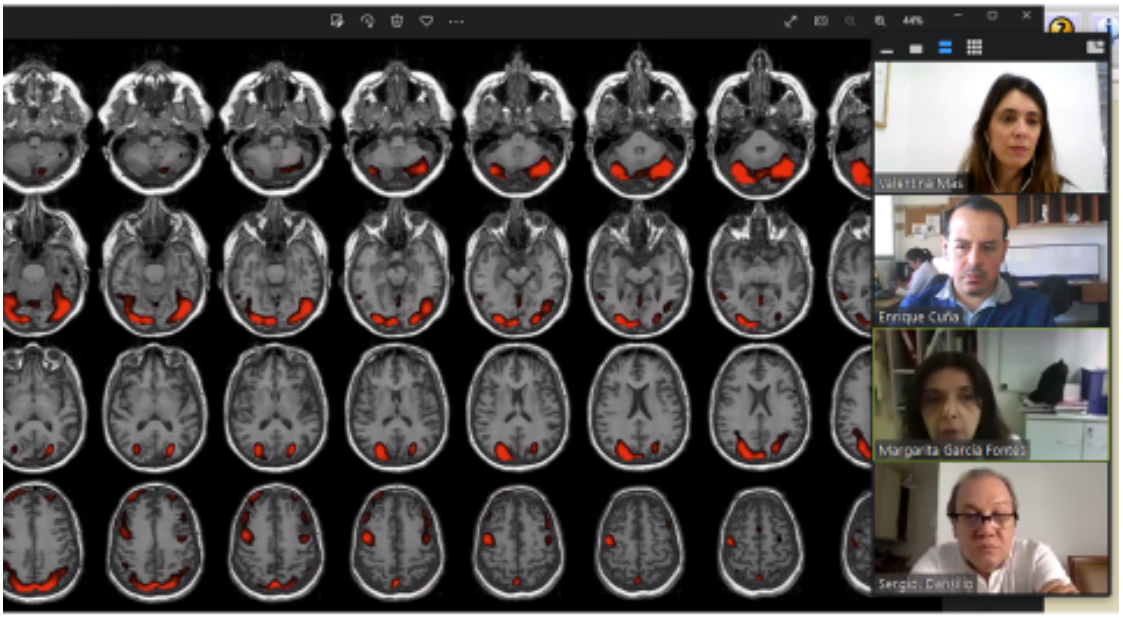


Figura 16. Comisión Interdisciplinaria de análisis.

Selección de imágenes para comparar t0-t1

Las imágenes que se compararon fueron las obtenidas a partir del paradigma de elección en 9 sujetos, por tratarse del más desafiante y más "robusto" en referencia a las áreas de activación.

Solo en un participante, que por la complejidad no pudo responder al paradigma de elección, se debió analizar las imágenes a partir del paradigma de colores en las dos oportunidades (antes y después de la intervención, t0-t1).

El umbral para observar la activación en la RMf para el procesamiento de la información se ajustó de acuerdo al flujo de los senos venosos del sujeto en estudio. No existe un umbral fijo, absoluto o único, se realiza uno relativo a la activación de áreas de cada paciente dada la gran variabilidad interpaciente. El umbral utilizado es similar intrapaciente si se comparan dos estudios con poca diferencia de tiempo. **Figura 15.**

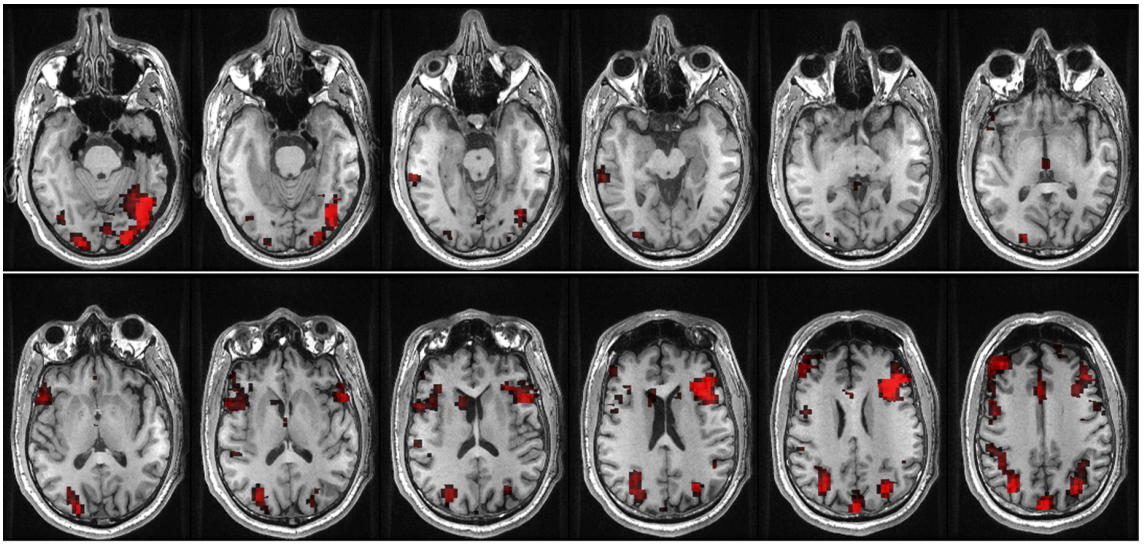


Figura 17. Rmf, realizada en CUDIM, de un sujeto participante del estudio, donde se visualiza en rojo la activación de áreas cerebrales con los paradigmas de memoria de trabajo propuestos por equipo investigador.

Interpretación de imágenes

Al inicio de la investigación, nos planteamos como hipótesis observar cambios a nivel del hipocampo como estructura anatómica relacionadas a la memoria. El hipocampo es una estructura límbica cortical, implicada en la memoria declarativa, cumpliendo funciones importantes en la consolidación de la memoria. La afectación del hipocampo puede observarse desde estadios precoces de la EA (primera causa de demencia en el mundo). (159)

Durante el desarrollo de la investigación, como resultado de la conformación de la comisión interdisciplinaria y la integración del Prof. Dansilio al equipo se modificó esa hipótesis. La aplicación de un paradigma de memoria de trabajo topografía la activación a nivel de la corteza Prefrontal y todas sus proyecciones y retroproyecciones córtico-subcorticales. Por lo que se enfocó la observación en los cambios en la activación a nivel prefrontal dorsolateral.

Para la comparación del antes y después de cada participante, la variación intraindividual, se realizó un análisis cualitativo de mayor o menor activación del área objetivo y de áreas de asociación como la vinculada al lenguaje.

Se realizó una presentación google actualizada para cada reunión virtual de la comisión que incluía para cada sujeto de estudio, los resultados de las pruebas cognitivas, de las volumetrías y las imágenes seleccionadas de RM funcional en t0 y t1. Se consensuó para cada sujeto un resultado cualitativo, en referencia a la activación cerebral.

- Mayor, menor o igual activación del área de corteza prefrontal dorsolateral en t1 comparado con t0. Se definió como mayor activación al área más focal e intensa.

- Mayor, menor o igual activación de áreas de asociación en t1 comparado con t0. Las áreas de asociación se definieron como aquellas áreas que se activan que no son el área prefrontal dorsolateral, siendo mayor activación entendido como áreas de mayor extensión de la activación.

En forma paralela se confeccionó una planilla Excel con los resultados de volumetría de amígdalas e hipocampos, y la traducción a datos numéricos de los resultados de RMf.

Análisis estadístico

Para el análisis de datos se utilizó el software estadístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 25.

Las variables cualitativas fueron resumidas con frecuencias absolutas y frecuencias relativas. Para evaluar si existían asociaciones entre las variables cualitativas se utilizó test de Chi Cuadrado.

Se evaluó la normalidad de las variables cuantitativas mediante test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas con distribución normal fueron resumidas con media y desvío estándar. Aquellas que no presentaron dicha distribución, fueron resumidas con mediana y rango intercuartílico.

Se analizó si existían diferencias en dos tiempos: t0 (captación del paciente), t1 (posterior a 6 meses de buen control de la HTA). Para evaluar las diferencias en los dos tiempos analizados entre las variables cualitativas se utilizó la prueba de McNemar; para evaluar dichas diferencias entre las variables cuantitativas, se utilizó test de t para muestras pareadas en aquellas con distribución normal, y la prueba de rangos con signo de Wilcoxon en aquellas variables cuantitativas con distribución no normal.
Se utilizó un nivel de significación de 0.05.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de ética y La Dirección Técnica del Hospital Maciel. Se cuidaron los aspectos de confidencialidad del paciente. Se respetó la Declaración de Helsinki.

Todos los participantes del estudio fueron informados sobre los beneficios y las incomodidades de participar, la posibilidad de abandono en cualquier momento y que el no consentimiento o abandono no determinarían ningún detrimento en el proceso asistencial. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado. (Anexo)

La documentación al respecto es confidencial y se encuentra en poder del equipo de investigación.

Asesoramiento a los pacientes

Evaluados los resultados obtenidos en el estudio, se realizó un informe a cada paciente y familia, brindando asesoramiento sobre su estado de salud y eventuales cambios en el estilo de vida, ejercicio físico, calidad del sueño, dieta y tratamiento de los FR modificables cardiovasculares.

En casos particulares se derivó al Neurólogo en forma oportuna, Psiquiatría y Policlínica de Medicina Interna.

Resultados

Se obtuvo una población de 10 sujetos, relación mujeres:hombres 6:4, con una mediana de edad de 62 años (55.5-66.5 años). 3 sujetos eran de etnia afrodescendiente.

Respecto al nivel educativo, la mediana fue de 8 años. De los 10 sujetos incluidos, 6 presentaban queja cognitiva referida por el participante o familiar acompañante. Tabla 1.

Tabla 1. Características de la población estudiada (N = 10).

Edad - Md (RIC)	62.0 (55.5 ; 66.5)
Sexo - n (%)	
Femenino	6 (60)
Masculino	4 (40)
Etnia - n (%)	
Blanca	7 (70)
Afrodescendiente	3 (30)
Nivel de instrucción - n (%)	
Primaria incompleta	0 (0)
Primaria completa	2 (20)
Secundaria incompleta	6 (60)
Secundaria completa	1 (10)
Terciaria/Universitario incompleto	0 (0)
Terciaria/Universitario completo	1 (10)
Años de educación formal - Md (RIC)	8.0 (6.7 ; 11.2)
Queja cognitiva - n (%)	
Si	6 (60)
No	4 (40)

Md: Mediana. RIC: Rango intercuartílico.

En cuanto a las comorbilidades, la presencia de otros FR cardiovasculares se destaca: 5 sujetos con dislipemia, 4 con tabaquismo activo y 1 sujeto con diabetes mellitus. Dos con antecedentes de depresión tratada y controlada, y tres con consumo de psicofármacos. Tabla 2.

Tabla 2. Comorbilidades de la población estudiada (N = 10).

Diabetes Mellitus - n (%)	1 (10)
Dislipemia - n (%)	5 (50)
Hiperuricemia - n (%)	1 (10)
Depresión - n (%)	2 (20)
Consumo de alcohol - n (%)	1 (10)
Consumo de tabaco actual - n (%)	4 (40)
Consumo de psicofármacos - n (%)	3 (30)

En referencia a la historia de la enfermedad hipertensiva, 8 sujetos eran hipertensos grado 3 de ESC 2018, con una mediana de años de diagnóstico de 3 (0.7-4.2). Al momento del diagnóstico 4 sujetos referían repercusiones cardiovasculares: 2 hipertrofia del ventrículo izquierdo, 1

insuficiencia cardíaca conocida, y 1 síncope. Solo 1 paciente tenía enfermedad renal crónica vinculada a la HTA. Ningún sujeto refirió antecedentes de infarto agudo de miocardio o cardiopatía isquémica, retinopatía hipertensiva, o arteriopatía obstructiva de miembros inferiores. Tabla 3.

Tabla 3. Características vinculadas a la HTA en la población estudiada (N = 10).

Grado de la HTA al diagnóstico - n (%)	
Grado 1	0 (0)
Grado 2	2 (20)
Grado 3	8 (80)
Años de diagnóstico de la HTA - Md (RIC)	3.0 (0.7 ; 4.2)
Repercusiones de la HTA al diagnóstico - n (%)	
Hipertrofia ventricular izquierda	2 (20)
Insuficiencia cardíaca	1 (10)
Síncope	1 (10)
Disminución del filtrado glomerular	1 (10)

HTA: Hipertensión arterial. Md: Mediana. RIC: Rango intercuartílico.

Valoración cognitiva.

Los 10 participantes realizaron la valoración cognitiva en t0 y t1. Solo 1 sujeto no pudo realizar en t0 el TMT B (última prueba cognitiva de la valoración) por incomodidad de no disponer de los lentes.

Screening de comorbilidades.

La valoración de screening de alcoholismo y screening de ansiedad - depresión mostraron a nivel global en t0 2 sujetos y t1 1 sujeto con valores alterados.

Valoración cognitiva global.

Todos los participantes presentaron el cuestionario de valoración de actividades de la vida diaria e instrumentales, así como valoración de las praxias sin alteraciones.

El MMSE fue normal con punto de corte mayor a 26 en la totalidad de los sujetos. En el MoCA se destacan 5 individuos con test de MoCa alterado en el t0 y 6 en el t1, contemplando el punto de corte internacional de 26. La totalidad de los participantes presentaron la capacidad de síntesis sin alteraciones.

Pruebas de valoración principalmente de la memoria.

Detección de deterioro de memoria: MIS no presentaron alteraciones en t0 ni t1

Memoria reciente, memoria por eventos remotos sin alteraciones en la totalidad de la población en estudio.

En la valoración de la memoria semántica por mini Boston, sólo 1 sujeto en el t0 y t1 presentó alteración.

Pruebas de evaluación de las funciones ejecutivas.

Las secuencias motoras con tareas de alternancia e inhibición, fueron normales en la totalidad de la población en estudio. Las secuencias gráficas estaban alteradas en 2 sujetos en t0 y en 4 en t1, de los cuales 2 ya estaban en t0.

En fluencia verbal, semántica y fonológica, 6 sujetos presentaban alteración en t0, y 7 en t1. Se agregó un nuevo participante con alteración a los mismos 6 que ya estaban con alteración de fluencia verbal en t0. La mediana de la población para el número de palabras en 1 minuto fue de 14.9 en t0 y 13.7 en t1 para la fluencia fonológica, y 16.7 en t0 y 17.6 t1 en la semántica.

TMT A, 3 sujetos en t0 lo presentaron alterado y 2 en t1. Solo 1 de los que tenía alterada la prueba en t0 permaneció en t1.

TMT B, 5 sujetos presentaron alterado en T0, de los cuales solo 2 lo mantuvieron alterados en t1. La mediana de tiempo para el t0 de la totalidad de los participantes fue de 110 seg y para el t1 de 89 seg.

En el test del reloj presentaban alteración 4 participantes en el t0 y solo dos de ellos lo mantuvieron alterado en el t1. La mediana para la totalidad de la población fue de 6 puntos en t0 y de 7 puntos en t1.

La evaluación por memoria de trabajo, verbal con series automáticas numéricas y meses del año, presentó alteraciones en 3 sujetos en el t0, y en el t1 permanecieron 2 sujetos que ya presentaban alteración en t0. La valoración de memoria de trabajo por SPAN mostró los mismos 4 sujetos alterados en t0 y en t1.

Se muestran algunos de los resultados en Tabla 4.

Tabla 4. Evaluación cognitiva en la población estudiada (N = 10).

	Tiempo inicial: Captación del participante	Tiempo final: Posterior a 6 meses de HTA controlada	Valor - p
Rapid Alcohol Problems Screen - n (%)			
Si	2 (20)	1 (10)	1.000*
No	8 (80)	9 (90)	
Hospital Anxiety and Depression Scale - n (%)			
Normal	8 (80)	9 (90)	1.000*
Alterado	2 (20)	1 (10)	
Hospital Anxiety and Depression Scale (Anxiety) - Media ± DE	2.7 ± 2.5	3.6 ± 2.9	0.095†
Hospital Anxiety and Depression Scale (Depression) Md (RIC)	1.0 (0.0 ; 4.7)	2.5 (1.0 ; 3.5)	0.330‡
Trail making test-A - Media ± DE	49.0 ± 15.5	49.0 ± 13.1	1.000†
Trail making test-B - Md (RIC)	110.0 (79.0 ; 158.5)	89.0 (81.2 ; 115.7)	0.859‡
Memoria de trabajo verbal - n (%)			
Normal	7 (70)	8 (80)	1.000*
Alterado	3 (30)	2 (20)	
Fluencia verbal - n (%)			
Normal	4 (40)	3 (30)	1.000*
Alterado	6 (60)	7 (70)	
Fluencia verbal: Fonológica - Media ± DE	14.9 ± 4.4	13.7 ± 4.3	0.376†
Fluencia verbal: Semántica - Media ± DE	16.7 ± 2.4	17.6 ± 4.7	0.518†
Copia de figuras - n (%)			
Normal	5 (50)	6 (60)	1.000*
Alterado	5 (50)	4 (40)	
Test del reloj - Md (RIC)	6.0 (4.5 ; 7.0)	7.0 (5.7 ; 7.0)	0.096‡
Test de la guarda - n (%)			
Normal	8 (80)	6 (60)	0.500*
Alterado	2 (20)	4 (40)	
Montreal Cognitive Assessment - Media ± DE	24.8 ± 2.6	25.5 ± 2.8	0.354†

HTA: Hipertensión arterial. DE: Desvío estándar. Md: Mediana. RIC: Rango intercuartílico.
*McNemar Test. † T-Test Pairs. ‡ Wilcoxon Signed Rank Test.

Resonancia Magnética

La volumetría cerebral fue realizada a los 10 sujetos de estudio. Se valoraron los resultados de las amígdalas e hipocampos derechos e izquierdos. No se documentaron cambios estadísticamente significativos en los volúmenes de esas estructuras cerebrales en t0-t1. Se evidenció que 8 sujetos presentaban atrofia de la amígdala izquierda, definida como un volumen menor a 1410 ml. Tabla 5.

En la RMf, la activación del área prefrontal dorsolateral fue marcada en 6, leve en 3, y sin activación en 1 sujeto en el t0. En 8 sujetos fue marcada y en 2 fue leve en el t1.

Las áreas de asociación tuvieron activación marcada en 3, leve en 4 y sin activación en 3 sujetos en el t0. Siendo en el t1: 6 sujetos con activación marcada, 2 con leve y 2 sujetos sin activación.

Tabla 5. Resonancia magnética funcional en la población estudiada (N = 10).

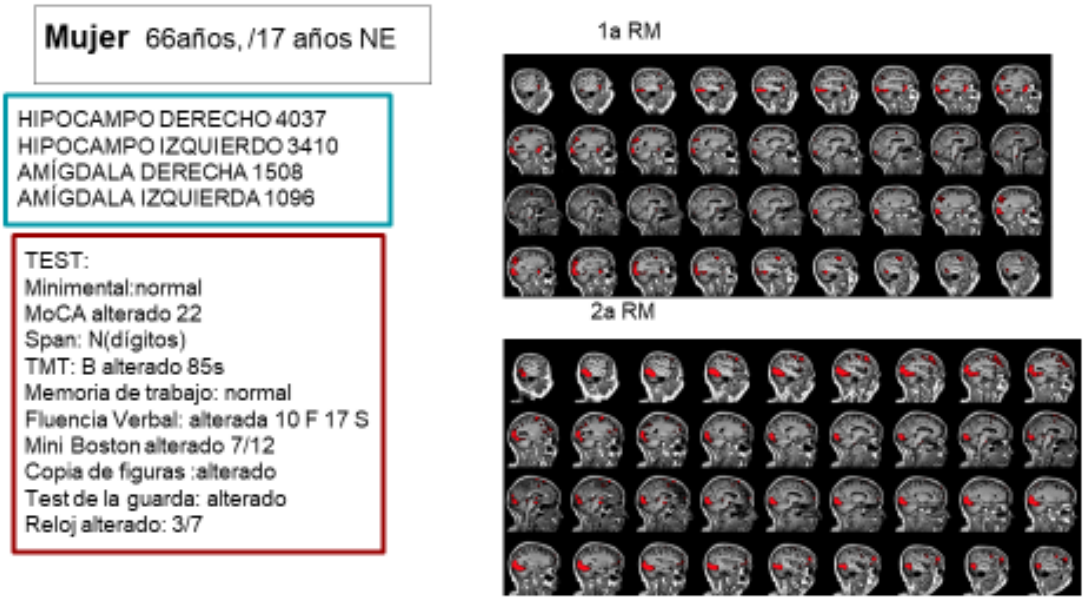
	Tiempo inicial: Captación del participante	Tiempo final: Posterior a 6 meses de HTA controlada	Valor - p
Volumen hipocampo derecho - Md (RIC)	3905.0 (3728.2 ; 4265.0)	4036.0 (3719.8 ; 4293.0)	0.722†
Volumen hipocampo izquierdo - Md (RIC)	3802.0 (3448.2 ; 4055.0)	3900.1 (3480.5 ; 4071.0)	0.532†
Volumen amígdala derecha - Md (RIC)	1505.0 (1445.5 ; 1531.7)	1458.2 (1446.6 ; 1597.0)	0.508‡
Volumen amígdala izquierda - Md (RIC)	1335.0 (1237.0 ; 1412.7)	1284.9 (1245.3 ; 1448.0)	0.515‡
Atrofia de amígdala izquierda - n (%)			
Si	8 (80)	8 (80)	-
No	2 (20)	2 (20)	
Activación frontal dorso-lateral - n (%)			
No	1 (10)	0 (0)	0.732§
Leve	3 (30)	2 (20)	
Marcada	6 (60)	8 (80)	
Activación de otras áreas - n (%)			
No	3 (30)	2 (20)	0.191§
Leve	4 (40)	2 (20)	
Marcada	3 (30)	6 (60)	

HTA: Hipertensión arterial. Md: Mediana. RIC: Rango intercuartílico.

† T-Test Pairs. ‡ Wilcoxon Signed Rank Test. § Pearson Chi-Square.

El análisis de un sujeto se presenta en forma representativa a continuación. Se consideraron durante la discusión la historia de la enfermedad hipertensiva, y el riesgo cardiovascular, la edad y el nivel educativo máximo alcanzado, así como los resultados de las diferentes pruebas realizadas. En cada sujeto se realizó una valoración cualitativa, con la interpretación de los cambios observados por la Comisión Interdisciplinaria de análisis. Figura 16.

A

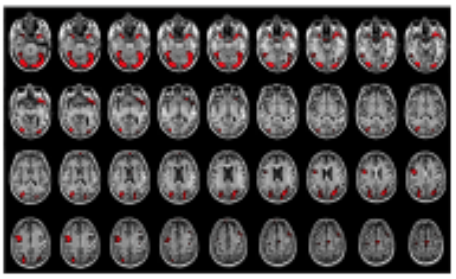


HIPOCAMPO DERECHO 4183
HIPOCAMPO IZQUIERDO 4164
AMÍGDALA DERECHA 1529
AMÍGDALA IZQUIERDA 1184

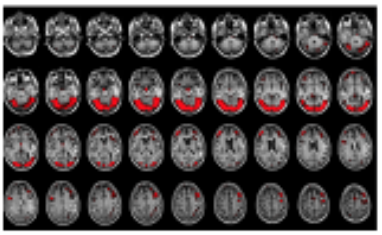
TEST:
Minimental:normal
MoCA alterado 24
Span: N(dígitos)
TMT: B alterado 88s y TMTA alterado 65
Memoria de trabajo: normal
Fluencia Verbal: alterada 12 F 15 S
Mini Boston alterado 8/12
Copia de figuras :alterado
Test de la guarda: alterado
Reloj alterado: 2/7

En la segunda activa más lenguaje y más focal frontal dorsal-lateral bilateral. Economía

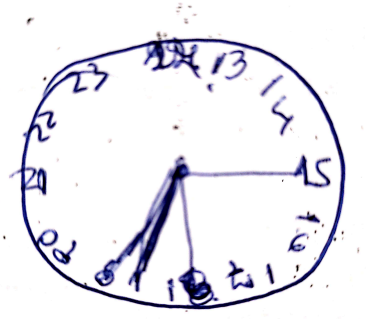
1a RM



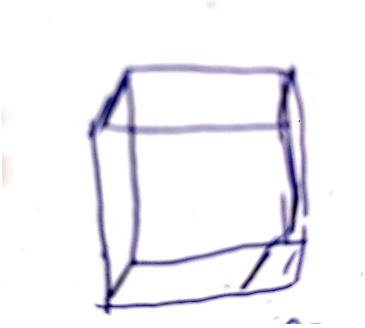
2a RM



B



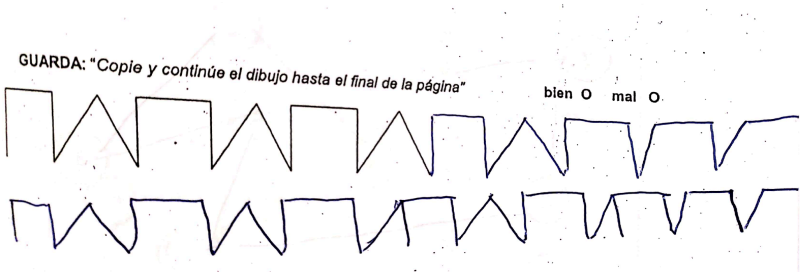
Test del Reloj alterado, Agrupación de números, orden incorrecto, disposición de agujas y largo inadecuado.



C

Copia del cubo (evaluación MoCA), alterado

D



Test de la Guarda, alternancia gráfica alterada

Figura 18. Ejemplificación de análisis de sujeto en estudio. A- Presentación en Comisión Interdisciplinaria de análisis. B- Test del reloj. C- Copia del Cubo. D- Test de la Guarda

Discusión

La HTA es una enfermedad prevalente, y silenciosa. Sus manifestaciones clínicas, como se expresó previamente, responden a cuadros clínicos agudos de gran severidad como las emergencias hipertensivas, y a aquellos secundarios al daño prolongado y crónico.

La prevalencia de la HTA aumenta con la edad y es más frecuente en el hombre hasta los 64 años, momento a partir del cual el porcentaje de mujeres con HTA es mayor que el de los hombres. La población más afectada es la negra no hispana. (160) En este trabajo se encontró una mediana de edad de 62 años con una prevalencia mayor de mujeres, y con 3 participantes de ascendencia afro.

La HTA se asocia comúnmente a otros factores de riesgo cardiovasculares, aumentando exponencialmente el riesgo cardiovascular absoluto. A su vez, éstos, se interpretan como FR para la HTA esencial. El sobrepeso/obesidad es una de las causas más comunes de HTA y más del 70% de los pacientes con HTA tienen sobrepeso/obesidad. (161) En este estudio no se obtuvieron medidas antropométricas de los participantes para el cálculo del índice de masa corporal ni la medición de la cintura abdominal. Sin embargo, en el estudio realizado por Spósito y Llorens, de los pacientes hipertensos asistidos en la Policlínica de HTA, 56.3% tenían obesidad y 31.3% sobrepeso. (157) La asociación con dislipemia y tabaquismo fueron las más prevalentes en este estudio. La prevalencia de tabaquismo estimada en cohortes nacionales, cercana al 40%. (157,162)

El estudio multicéntrico realizado por Acosta, Spósito, Torres y cols, buscó evaluar la asociación entre tabaquismo e HTA, a partir del reconocimiento de ambos como FR cardiovasculares independientes y el estímulo del sistema nervioso simpático que determina. Las autoras concluyen que en la población de estudio (391 pacientes fumadores) la tendencia a cifras de PAS y PAD diurnas más elevadas podría sugerir que el tabaquismo incide en el control de PA. (162)

En referencia a los resultados obtenidos en este estudio acerca de la historia de HTA, 8 participantes presentaban una HTA grado 3 de la ESC 2018, es decir severa. Este aspecto es esperable por tratarse de una Policlínica especializada en HTA, a la que se refieren pacientes con difícil control o manejo de la HTA. Si bien la captación en esta Policlínica no fue a priori tardía con una mediana de años desde el diagnóstico de 3 años, la mitad de los sujetos referían daño de órgano blanco (DOB) por la HTA al momento de captación. En otras palabras, los participantes de este estudio de investigación eran hipertensos severos con repercusiones cardiovasculares y renales al momento de la consulta. Teniendo en cuenta que en más del 30% el daño cerebral puede ser el único DOB y el diagnóstico puede suceder en etapas avanzadas, se hace imprescindible realizar un screening, ¨ir en busca del DC¨. Esta valoración debe ser realizada por el médico de cabecera o especialista en HTA según lo recomienda el grupo de trabajo: “Hipertensión y Cerebro”, de la Sociedad Europea de HTA y la Sociedad Europea de Medicina Geriátrica. La prueba más utilizada es el MMSE, cuya principal limitación es el efecto

techo y la ausencia de exploración de la función ejecutiva. El MoCA, validado en más de 35 idiomas, explora 6 dominios cognitivos que incluyen la función ejecutiva. Este permitiría formular hipótesis según el dominio más afectado (mnésica hipocámpica o ejecutiva prefrontal). Si bien no fue uno de los objetivos de este trabajo, se propone el análisis a posteriori. (163)

El perfil o fenotipo de riesgo de los participantes incluidos en este trabajo, es de alto riesgo cardiovascular. Esta conceptualización se basa clásicamente en los antecedentes del paciente (enfermedad coronaria o cerebrovascular) y/o la sumatoria de FR cardiovasculares, dejando excluido de esta valoración a la disfunción cognitiva. Asimismo, existen calculadoras de riesgo como el SCORE o ASCVD utilizadas ampliamente en Europa y EEUU. En Latinoamérica no hay consenso para el uso de una sola herramienta. Recientemente, se ha introducido el constructo conocido como síndrome cardiovascular-riñón-metabólico (CKM por su acrónimo en inglés) para dar respuesta a la alta prevalencia de enfermedades metabólicas y renales asociadas al riesgo cardiovascular. Los datos epidemiológicos evidencian mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica e insuficiencia cardíaca a medida que se progresa desde un estadío 0 al 3 del CKM. (164,165)

El nivel educativo alcanzado en forma mayoritaria por los sujetos en estudio fue secundaria incompleta, al igual que en la cohorte de hipertensos de Spósito y LLorens. (157) En la publicación realizada por la División de Investigación y Estadística de la Dirección Nacional de Educación se informó que para el 2022 el máximo nivel educativo alcanzado para la población de 25-59 años fue de:

- 37.5% educación primaria, 57.9% educación media y 4.6% educación terciaria para el quintil de menor ingreso.
- 3.4% educación primaria, 32.5% media y 64.2% educación terciaria para el quintil de mayores ingresos.

Del porcentaje de la población de 60-69 años, en todo el Uruguay, en el año 2022, 10.4% presentaban educación media básica incompleta, destacando que hasta primaria completa eran 36.1% sujetos entre 60-69 años. (166)En el estudio RENATA-2 (REgistro NAcional de hiperTEnsión arterial), realizado en Argentina 2015-2016 evidenció una prevalencia de HTA de 36.3% y también una asociación entre el nivel educativo más alto y la menor prevalencia de HTA. Los investigadores utilizan el nivel educativo como un marcador subrogante de la situación socioeconómica de un país, lo que muestra que los resultados son acordes a los publicados para países de bajos ingresos. (167)

La valoración cognitiva se ajusta a la edad y nivel educativo alcanzado. Los sujetos con HTA incrementan 5 veces el riesgo de presentar disfunción ejecutiva en comparación con los no hipertensos. La misma se objetiva mediante las diferentes herramientas o pruebas dentro de las que se destacan el test del reloj por su rápida realización. Los cambios en los resultados del test del reloj en este estudio mostraron una tendencia a mejoría luego del control de la PA (p0.096). Se destaca que no se documentaron rendimientos más bajos en la valoración cognitiva después de la intervención. La interpretación del antes y después de la intervención,

control de PA, para cada sujeto y prueba cognitiva se ve afectada por el corto tiempo entre las pruebas. (131,168,169)

No hay consenso que establezca el momento oportuno de screening ni el intervalo de tiempo para evidenciar cambios en la performance cognitiva luego de una intervención. Los datos disponibles en la literatura se extrapolan de ensayos clínicos y recomendaciones. A modo de ejemplo el estudio realizado por Theresa Köbe, Verónica Witte y cols, sobre la suplementación con resveratrol en sujetos con DCL por 26 semanas no observó cambios significativos en la performance cognitiva. Sin embargo, se detectaron cambios metabólicos, en la preservación del volumen de hipocampo y en RMf. (58, 162) (63,170)

En este trabajo se analizaron los volúmenes de amígdala e hipocampo, como hipótesis inicial de su afectación como estructuras vinculadas a la memoria. No se realizó por tal motivo el análisis de volúmenes del lóbulo frontal que será interesante para realizar en estudios posteriores.

Se encontró como hallazgo la atrofia de amígdala izquierda en 8 de 10 sujetos. Lo que generó la publicación en el European Congress of Radiology - European Society of Radiology con la Prof. Agda. García Fontes titulado: **Left amígdala atrophy: explains cognitive impairment in hypertensive patients with irregular treatment?**

En base a esto, se realizó una revisión de la literatura de la que se destaca el trabajo de Den Heijer y cols. Los investigadores tuvieron como objetivo buscar la asociación entre PA y las lesiones de la sustancia blanca, la atrofia del hipocampo y la amígdala como potenciales indicadores de EA. Los resultados mostraron que los pacientes con HTA no tratada presentaban mayor grado de atrofia de amígdala e hipocampo, y estas se correlacionaron con más lesiones de sustancia blanca. La PAD más alta 5 años antes de la realización de la RM predijo una mayor atrofia del hipocampo en personas con HTA no tratadas. Por otro lado, se encontró que sujetos con HTA tratada y una PAD más baja se asoció con una atrofia más grave. Estos resultados podrían analizarse a partir del entendimiento de la autorregulación cerebral, la noxa de cifras tensionales muy elevadas y descendidas, y que más recientemente se ha evidenciado a partir de la cohorte ARIC de seguimiento 25 años, como se mencionó previamente. (171,172)

La RMf aporta información valiosa de las áreas de activación cerebral luego de realizar una tarea. En orden de realizar un análisis adecuado de esta información es importante destacar algunos aspectos metodológicos y de resultados que se detallan a continuación.

1- El paradigma de memoria de trabajo construido, tuvo en cuenta la complejidad de la tarea y el tiempo de exposición a las imágenes. Esto se justifica en la necesidad de buscar la alteración en la retención temporal de información para poder solucionar un problema. No llega a ser una tarea aprendida, tanto en el t0 como en el t1 del estudio, por lo que se ajusta a la valoración de memoria de trabajo.

2- El área objetivo de activación es el área prefrontal dorsolateral, que se evidenció en todos los sujetos en estudio. El umbral de activación puede ser variable. En el post procesamiento se ajustó el umbral de acuerdo al flujo de los senos venosos del paciente que, si bien puede tener variabilidad interpaciente, es similar intrapaciente si se comparan dos estudios con poca

diferencia de tiempo. Estos aspectos son relevantes dado que no existe umbral fijo- absoluto o único. Existe una regla empírica para la estimación del mejor umbral. Se calcularía a partir de la zona de mayor activación, luego la observación de cuándo se “apaga” y de esa diferencia se calcula la mitad. En esta investigación no se pudo adecuar los resultados a esta regla empírica por la baja visibilidad que se obtenía. De esta forma se determinó el umbral para cada sujeto en la Comisión Interdisciplinaria de análisis.

3- La corteza prefrontal, como se explicó previamente, está a cargo de la función ejecutiva, la memoria de trabajo, el ordenamiento, conceptualización, integración de acciones e información. Esto permite accionar con el propósito de lograr una meta concreta, organizando la forma de ejecución. Esta área es muy susceptible a microinfartos, en los cuales etiopatogénicamente se encuentra la HTA y otros FR cardiovasculares. Las expresiones clínicas pueden ser variadas, dentro de las que destacaremos las funcionales, asociadas a mala performance cognitiva cómo se evidenciaron en este trabajo. Se detalla a continuación los síntomas del Síndrome frontal dorsolateral resultado de las conexiones y circuitos corticales de esta área (9 y 10 de Brodmann). Tabla 6.

Síndrome Frontal dorsolateral	
Alteración de función ejecutiva	Alteración de la memoría de trabajo
Incapacidad para iniciar, detener o modificar una conducta	Dificultad para ordenar acontecimientos en el tiempo o seguir una secuencia
Incapacidad para inhibir una respuesta inapropiada	No establecen categorías pero si similitudes y diferencias, con incapacidad para aplicarlas
No pueden integrar información y resolver un problema	Disminución de fluidez verbal. Lenguaje escaso

Tabla 6. Manifestaciones clínicas del Síndrome Frontal Dorsolateral. Extraído y Adaptado de: Luna-Matos M et al en "Manifestaciones neuropsiquiátricas en accidentes cerebrovasculares."(173)

4- La activación de áreas de asociación se vinculó a áreas del lenguaje, que en algunos sujetos fue más evidente cuando no se activaba en forma marcada el área frontal dorsolateral. La hipótesis que se desprende es que, frente a una peor performance cognitiva, con alteración de la función ejecutiva se utilizan áreas complementarias para mejorar el rendimiento. Corresponde a direccionar verbalmente las tareas no verbales, y de esta forma se “encenderán” las áreas del lenguaje en las tareas de memoria de trabajo.

Asimismo, la fluencia verbal estuvo alterada en la mayoría de los sujetos en estudio, como se puede observar en los síndromes frontal dorsolateral.

Esta investigación fue una prueba de concepto con el fin de poder ampliar la investigación a partir de los resultados. La conformación de un equipo interdisciplinario fue clave para la elaboración de un “protocolo” o guía en la utilización de las herramientas diagnósticas.

Teniendo en cuenta por un lado que la RMf se encuentra aún en el plano de la experimentación, con poca experiencia en la aplicación clínica rutinaria en nuestro país. Por otro lado, la interpretación de los resultados obtenidos se contempla en función de la población en estudio y la metodología elegida.

Las características de este estudio hicieron muy difícil ampliar el número de sujetos participantes. Múltiples factores se reconocen: participantes con alteración de la función cognitiva que se debe hacer participar a la familia por las dificultades de concurrir a controles periódicos, la realización de estudios cognitivos que en su totalidad demoran 40 minutos aproximadamente, las RM con su costo por parte del centro asistencial, y traslados que dependen del participante, el tiempo de control de la HTA que si bien son 6 meses en la vida del paciente se puede tardar más en lograr el control objetivo, y la repetición de todos los estudios luego de la intervención.

Conclusiones

Este trabajo fue concebido para aportar información y entendimiento en relación al deterioro cognitivo en sujetos hipertensos. Se trató de una prueba de concepto, en la que se pondera el rol de la RMf para la valoración de la función y performance cognitiva. Es la primera experiencia nacional en la que se utiliza la RMf con un objetivo de investigación biomédica y aplicación en la práctica clínica.

En esta investigación realizada en 10 individuos, con un diseño de estudio del tipo "antes y después" para valorar la variación intraindividual luego del control de la HTA, se demostró la predominancia de la afección de la función ejecutiva. La asistencia diagnóstica con RMf evidenció la activación en el área frontal dorsolateral frente a una tarea que involucra a la memoria de trabajo. Entendiendo a ésta como una de las funciones ejecutivas, los resultados de las pruebas cognitivas y de la activación del área frontal dorsolateral fueron acordes y complementarios para su interpretación.

Asimismo, durante el recorrido de la investigación se encontraron hallazgos relevantes como la asimetría en las amígdalas cerebrales con atrofia de la amígdala izquierda. En forma consistente y en línea con datos previos sugestivos de la literatura, se destacó la correlación entre el mal control de la PA y la atrofia de amígdalas, hipocampos y lesiones de sustancia blanca.

La metodología utilizada tanto en la selección de las pruebas cognitivas, como en la elaboración de los paradigmas de memoria, fueron resultado de la discusión de los investigadores teniendo en cuenta las características de la población en estudio, lo reportado en la literatura a nivel regional y las experiencias nacionales. Consideramos que estas elecciones son pasibles de ser reproducidas en la consulta médica, permitiendo a futuro un seguimiento de los sujetos y estudio evolutivo del DCM.

En la literatura internacional existen escasos estudios clínicos con RMf en población con TNC e HTA, y hasta el momento, no existen antecedentes de estudios similares a nivel nacional. La conformación de una Comisión interdisciplinaria, en el marco del desarrollo de este trabajo de tesis, respondió a esta necesidad buscando generar conocimiento y contribuir a la construcción de la experiencia nacional. La misma constituyó una fortaleza en este trabajo, destacando la importancia del trabajo colaborativo. El aporte de las diferentes disciplinas incluyendo Médica Imagenóloga, Neuropsicólogo, Físico Médico y Médica Internista, fue clave para el análisis de la población en estudio en general, y de cada sujeto en particular. Se logró un aprendizaje significativo de cada etapa del método científico a partir del cuestionamiento, confrontación y análisis.

El escaso número de sujetos incluidos y el intervalo relativamente breve de tiempo entre cada valoración cognitiva se destacan como las principales barreras de esta investigación. Estas limitaciones son inherentes a temas de carácter práctico tales como selección e inclusión de pacientes, costo de los estudios imagenológicos, tiempo disponible de equipamiento de RMf, y los propios tiempos establecidos para desarrollo de un trabajo de maestría entre otros. Por lo tanto, se considera de gran importancia que el estudio "prueba de concepto" presentado en esta tesis abre la posibilidad de realizar nuevos estudios que superen las limitaciones indicadas y permitan establecer en forma más definitiva y protocolizada la búsqueda de información científica de carácter básico-clínica en el área de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de deterioro cognitivo en pacientes hipertensos. De esta forma, el conocimiento

científico biomédico generado en esta tesis y estudios relacionados posteriores podrán influir en la práctica clínica y en el paciente que es en definitiva el principal objetivo médico.

En suma, se realizó un estudio observacional prospectivo con 10 sujetos hipertensos en el que se realizaron pruebas cognitivas y valoración imagenológica con RM: volumetría y estudio funcional, al inicio y a los 6 meses de lograr el control de la HTA. Se seleccionaron las pruebas cognitivas de acuerdo a las recomendaciones locales y regionales, y se elaboraron tres paradigmas de memoria de trabajo con el equipo investigador. El análisis de los resultados se realizó por un equipo interdisciplinario para la correcta interpretación y contraste de hipótesis. Los resultados de las pruebas cognitivas y de la RMf fueron acordes a la hipótesis de investigación en el sentido de la existencia de un compromiso clínico de las funciones ejecutivas, como la memoria de trabajo, asociado a una alteración en la activación frontal dorsolateral, conocido como "síndrome de desconexión". Los resultados presentados brindan información útil de la performance cognitiva de los sujetos con un enfoque complementario neurocognitivo y anatomo-funcional. Esta experiencia de investigación innovadora a nivel nacional con incipiente desarrollo a nivel internacional se enmarca en una prueba de concepto alentadora, la cual requiere ser expandida para establecer con mayor grado de detalle su valor científico y definir su rol en la práctica clínica.

Bibliografía

1. Partridge L, Deelen J, Slagboom PE. Facing up to the global challenges of ageing. Nature. septiembre de 2018;561(7721):45-56.

2. Ribeiro F, Teixeira-Santos AC, Caramelli P, Leist AK. Prevalence of dementia in Latin America and Caribbean countries: Systematic review and meta-analyses exploring age, sex, rurality, and education as possible determinants. Ageing Res Rev. noviembre de 2022;81:101703.

3. Miaoran Lin, Chuyi Ma , Jingfang Zhu , Jiahui Gao , Li Huang , Jia Huang , et al. Effects of exercise interventions on executive function in old adults with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

4. Irene Cristofori, Shira Cohen-Zimerman, Jordan Grafman. Chapter 11 - Executive functions. Handb Clin Neurol.

5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington; 2013.

6. Suchak N. Dementia and Cognitive Impairment, Risk Factors and Prevention. 5. En: Ferri FF, editor. Ferri's Clinical Advisor. Elsevier, Inc; 2022.

7. Witte AV, Kerti L, Margulies DS, Floel A. Effects of Resveratrol on Memory Performance, Hippocampal Functional Connectivity, and Glucose Metabolism in Healthy Older Adults. J Neurosci. junio de 2014;34(23):7862-70.

8. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. junio de 2020;75(6):1334-57.

9. Yao Q, Jiang K, Lin F, Zhu T, Khan N, Jiang E. Pathophysiological Association of Alzheimer's Disease and Hypertension: A Clinical Concern for Elderly Population. Clin Interv Aging.

10. Coffman, T. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. *Nat Med* **17**, 1402–1409 (2011). https://doi.org/10.1038/nm.2541

11. Mosconi L, Walters M, Sterling J, Quinn C, McHugh P, Andrews RE, et al. Lifestyle and vascular risk effects on MRI-based biomarkers of Alzheimer's disease: a cross-sectional study of middle-aged adults from the broader New York City area. BMJ Open. marzo de 2018;8(3):e019362.

12. Cheng G, He S, He Q, Xie X, Tang C, Xie Q, et al. Trajectory patterns of blood pressure change up to six years and the risk of dementia: a nationwide cohort study. Aging. julio de 2021;13(13):17380-406.

13. Ma Y, Wolters FJ, Chibnik LB, Licher S, Ikram MA, Hofman A, et al. Variation in blood pressure and long-term risk of dementia: A population-based cohort study. PLOS Med. noviembre de 2019;16(11):e1002933.

14. Walker KA, Sharrett AR, Wu A, Schneider ALC, Albert M, Lutsey PL, et al. Association of Midlife to Late-Life Blood Pressure Patterns With Incident Dementia. JAMA. agosto de 2019;322(6):535.

15. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia. JAMA. febrero de 2019;321(6):553.

16. Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. The Lancet. 2024;

17. Weinberg M, Holiman J. Neurocognitive Disorders [Internet]. Elsevier; 2024. Disponible en: https://saber.smu.org.uy:3053/#!/content/derived_clinical_overview/76-s2.0-B978032375576400627X

18. Kass N, Kass J. Subjective Cognitive Decline. CLINICAL OVERVIEW. 2024. Disponible en: https://saber.smu.org.uy:3053/#!/content/derived_clinical_overview/76-s2.0-B9780323755764008784

19. Taylor CA, Bouldin ED, McGuire LC. Subjective Cognitive Decline Among Adults Aged ≥45 Years — United States, 2015–2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. julio de 2018;67(27):753-7.

20. Bhome R, Berry AJ, Huntley JD, Howard RJ. Interventions for subjective cognitive decline: systematic review and meta-analysis. BMJ Open. julio de 2018;8(7):e021610.

21. Cheng YW, Chen TF, Chiu MJ. From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: conceptual and methodological evolution. Neuropsychiatr Dis Treat. febrero de 2017;Volume 13:491-8.

22. Rabin LA, Smart CM, Amariglio RE. Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. Annu Rev Clin Psychol. mayo de 2017;13(1):369-96.

23. Si T, Xing G, Han Y. Subjective Cognitive Decline and Related Cognitive Deficits. Front Neurol. mayo de 2020;11.

24. Chen X, Farrell ME, Rundle MM, Chan MY, Moore W, Wig GS, et al. The relationship of functional hippocampal activity, amyloid deposition, and longitudinal memory decline to memory complaints in cognitively healthy older adults. Neurobiol Aging. septiembre de 2021;105:318-26.

25. Dumas JA, Kutz AM, McDonald BC, Naylor MR, Pfaff AC, Saykin AJ, et al. Increased working memory-related brain activity in middle-aged women with cognitive complaints. Neurobiol Aging. abril de 2013;34(4):1145-7.

26. Lespinasse J, Chêne G, Mangin JF, Dubois B, Blanc F, Paquet C, et al. Associations among hypertension, dementia biomarkers, and cognition: The MEMENTO cohort. Alzheimers Dement. junio de 2023;19(6):2332-42.

27. Monastero R, Mangialasche F, Camarda C, Ercolani S, Camarda R. A Systematic Review of Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment. J Alzheimers Dis. julio de 2009;18(1):11-30.

28. Michon A. The Concept of Mild Cognitive Impairment: Relevance and Limits in Clinical Practice. En: Dementia in Clinical Practice. KARGER; 2009. p. 12-9.

29. de León L, Rivero C, Escovar L, Guerrini V. Trastornos cognitivos: diagnósticos diferenciales. Arch Med Int. 2013;35(Supl 3):S27-9.

30. Day GS. Mild cognitive Impairment [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.dynamed.com/condition/mild-cognitive-impairment-mci#GUID-50CA4847-765D-4235-8A9D-4D1350544C7A__AAN2018

31. Tangalos EG, Petersen RC. Mild Cognitive Impairment in Geriatrics. Clin Geriatr Med. noviembre de 2018;34(4):563-89.

32. Organización Mundial de la Salud. El número de personas que padecen demencia se triplicará en los próximos 30 años. 2017.

33. Langa KM, Larson EB, Crimmins EM, Faul JD, Levine DA, Kabeto MU, et al. A Comparison of the Prevalence of Dementia in the United States in 2000 and 2012. JAMA Intern Med. enero de 2017;177(1):51.

34. Christensen K, Thinggaard M, Oksuzyan A, Steenstrup T, Andersen-Ranberg K, Jeune B, et al. Physical and cognitive functioning of people older than 90 years: a comparison of two Danish cohorts born 10 years apart. The Lancet. noviembre de 2013;382(9903):1507-13.

35. Sachdev PS, Lipnicki DM, Kochan NA, Crawford JD, Thalamuthu A, Andrews G, et al. The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions: The COSMIC Collaboration. PLOS ONE. noviembre de 2015;10(11):e0142388.

36. Otero JL, Fontán L. Las fronteras entre el envejecimiento cognitivo normal y la enfermedad de Alzheimer. El concepto de deterioro cognitivo leve. Rev Med Uruguay. 2003;19(1):4-13.

37. Altinok, Nadir; Angrist, Noam; Patrinos, Harry Anthony. 2018. Global Data Set on Education Quality (1965-2015). Policy Research Working Paper;No. 8314. © World Bank, Washington, DC. http://hdl.handle.net/10986/29281 License: CC BY 3.0 IGO.

38. Formanek T, Kagstrom A, Winkler P, Cermakova P. Differences in cognitive performance and cognitive decline across European regions: a population-based prospective cohort study. Eur Psychiatry. mayo de 2019;58:80-6.

39. GUZE SB. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV). Am J Psychiatry. agosto de 1995;152(8):1228-1228.

40. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. mayo de 2011;7(3):270-9.

41. Williams JW, Plassman MLB, Burke J, Holsinger T, Benjamin S. Evidence Report/Technology Assessment Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline [Internet]. 2010. Disponible en: www.ahrq.gov

42. Ganguli M, Fu B, Snitz BE, Hughes TF, Chang CCH. Mild cognitive impairment. Neurology. junio de 2013;80(23):2112-20.

43. Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, Tang MX, Manly JJ, Mayeux R. Relation of Diabetes to Mild Cognitive Impairment. Arch Neurol. abril de 2007;64(4):570.

44. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, Bennett DA, Wilson RS, Glynn RJ, et al. The cross-sectional association between blood pressure and Alzheimer's disease in a biracial community population of older persons. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. marzo de 2000;55(3):M130-6.

45. Overman MJ, Pendleton N, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Forti G, et al. Glycemia but not the Metabolic Syndrome is Associated with Cognitive Decline: Findings from the European Male Ageing Study. Am J Geriatr Psychiatry. junio de 2017;25(6):662-71.

46. Hughes T, Ganguli M. Factores de riesgo de demencia en la vejez modificables en las etapas medias de la vida. Rev Neurol. 2010;51(05):259.

47. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. Neurology. enero de 2005;64(2):277-81.

48. Sobreira G, Aleixo MA, Moreia C, Oliveira J. Depression and mild cognitive impairment – Comorbidity and/or continuum? Eur Psychiatry. marzo de 2016;33(S1):S190-1.

49. Yeh YC, Tsang HY, Lin PY, Kuo YT, Yen CF, Chen CC, et al. Subtypes of Mild Cognitive Impairment Among the Elderly With Major Depressive Disorder in Remission. Am J Geriatr Psychiatry. noviembre de 2011;19(11):923-31.

50. Mahgoub N, Alexopoulos GS. Amyloid Hypothesis: Is There a Role for Antiamyloid Treatment in Late-Life Depression? Am J Geriatr Psychiatry. marzo de 2016;24(3):239-47.

51. Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, Auerbach S, Wolf PA, Au R. Depressive symptoms and risk of dementia. Neurology. julio de 2010;75(1):35-41.

52. Reitz C, Luchsinger J, Tang MX, Mayeux R. Effect of smoking and time on cognitive function in the elderly without dementia. Neurology. septiembre de 2005;65(6):870-5.

53. Reitz C, Heijer T den, Duijn C van, Hofman A, Breteler MMB. Relation between smoking and risk of dementia and Alzheimer disease. Neurology. septiembre de 2007;69(10):998-1005.

54. Cho H, Kim C, Kim HJ, Ye BS, Kim YJ, Jung NY, et al. Impact of smoking on neurodegeneration and cerebrovascular disease markers in cognitively normal men. Eur J Neurol. enero de 2016;23(1):110-9.

55. Liu J, Shang S, Li P, Deng M, Chen C, Jiang Y, et al. Association between current smoking and cognitive impairment depends on age: A cross-sectional study in Xi'an, China. Med Clínica Engl Ed. septiembre de 2017;149(5):203-8.

56. Jain KK. The Handbook of Neuroprotection. Humana Press; 2011.

57. Caselli RJ, Dueck AC, Osborne D, Sabbagh MN, Connor DJ, Ahern GL, et al. Longitudinal Modeling of Age-Related Memory Decline and the *APOE* ε4 Effect. N Engl J Med. julio de 2009;361(3):255-63.

58. Haan MN. The Role of <EMPH TYPE="ITAL">APOE</EMPH> ∈4 in Modulating Effects of Other Risk Factors for Cognitive Decline in Elderly Persons. JAMA. julio de 1999;282(1):40.

59. Gustafson DR, Morris MC, Scarmeas N, Shah RC, Sijben J, Yaffe K, et al. New Perspectives on Alzheimer's Disease and Nutrition. J Alzheimers Dis. junio de 2015;46(4):1111-27.

60. Panza F, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Santamato A, Imbimbo BP, et al. Alcohol consumption in mild cognitive impairment and dementia: harmful or neuroprotective? Int J Geriatr Psychiatry. diciembre de 2012;27(12):1218-38.

61. Panza F, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Frisardi V, Lorusso M, et al. Alcohol Drinking, Cognitive Functions in Older Age, Predementia, and Dementia Syndromes. J Alzheimers Dis. mayo de 2009;17(1):7-31.

62. Novelle MG, Wahl D, Diéguez C, Bernier M, Cabo R de. Resveratrol supplementation: Where are we now and where should we go? Ageing Res Rev. mayo de 2015;21:1-15.

63. Köbe T, Witte AV, Schnelle A, Tesky VA, Pantel J, Schuchardt JP, et al. Impact of Resveratrol on Glucose Control, Hippocampal Structure and Connectivity, and Memory Performance in Patients with Mild Cognitive Impairment. Front Neurosci. marzo de 2017;11.

64. Mangialasche F, Xu W, Kivipelto M, Costanzi E, Ercolani S, Pigliautile M, et al. Tocopherols and tocotrienols plasma levels are associated with cognitive impairment. Neurobiol Aging. octubre de 2012;33(10):2282-90.

65. Mangialasche F, Solomon A, Kåreholt I, Hooshmand B, Cecchetti R, Fratiglioni L, et al. Serum levels of vitamin E forms and risk of cognitive impairment in a Finnish cohort of older adults. Exp Gerontol. diciembre de 2013;48(12):1428-35.

66. Farina N, Llewellyn D, Isaac MGEKN, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev. abril de 2017;2017(4).

67. Llewellyn DJ. Vitamin D and Risk of Cognitive Decline in Elderly Persons. Arch Intern Med. julio de 2010;170(13):1135.

68. Witte AV, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Flöel A. Caloric restriction improves memory in elderly humans. Proc Natl Acad Sci. enero de 2009;106(4):1255-60.

69. Gillette-Guyonnet S, Secher M, Vellas B. Nutrition and neurodegeneration: epidemiological evidence and challenges for future research. Br J Clin Pharmacol. marzo de 2013;75(3):738-55.

70. Pase MP, Himali JJ, Beiser AS, Aparicio HJ, Satizabal CL, Vasan RS, et al. Sugar- and Artificially Sweetened Beverages and the Risks of Incident Stroke and Dementia. Stroke. mayo de 2017;48(5):1139-46.

71. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. Nature. octubre de 2014;514(7521):181-6.

72. Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, Ngandu T, Lehtisalo J, Antikainen R, et al. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): Study design and progress. Alzheimers Dement. noviembre de 2013;9(6):657-65.

73. Stephen R, Liu Y, Ngandu T, Antikainen R, Hulkkonen J, Koikkalainen J, et al. Brain volumes and cortical thickness on MRI in the Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER). Alzheimers Res Ther. diciembre de 2019;11(1):53.

74. Rosenberg A, Mangialasche F, Ngandu T, Solomon A, Kivipelto M. MULTIDOMAIN INTERVENTIONS TO PREVENT COGNITIVE IMPAIRMENT, ALZHEIMER'S DISEASE, AND DEMENTIA: FROM FINGER TO WORLD-WIDE FINGERS. J Prev Alzheimers Dis. 2019;1-8.

75. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment. Neurology. enero de 2018;90(3):126-35.

76. O'Brien JT, Holmes C, Jones M, Jones R, Livingston G, McKeith I, et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol (Oxf). febrero de 2017;31(2):147-68.

77. Moga DC, Roberts M, Jicha G. Dementia for the Primary Care Provider. Prim Care Clin Off Pract. septiembre de 2017;44(3):439-56.

78. Organization WHO. Dementia A public health priority. 2012.

79. World Health Organization. Global status report on the public health response to dementia [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.who.int/es/news/item/02-09-2021-world-failing-to-address-dementia-challenge

80. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. mayo de 2011;7(3):263-9.

81. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste DV, Paulsen JS, et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. Nat Rev Neurol. noviembre de 2014;10(11):634-42.

82. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research [Internet]. 1993. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/37108

83. King I, Weichers I. Patients with neurocognitive disorders. En: Massachusetts General Hospital handbook of general hospital psychiatry. ed 7. Elsevier; 2018.

84. Killin LOJ, Starr JM, Shiue IJ, Russ TC. Environmental risk factors for dementia: a systematic review. BMC Geriatr. diciembre de 2016;16(1):175.

85. Yuchi W, Sbihi H, Davies H, Tamburic L, Brauer M. Road proximity, air pollution, noise, green space and neurologic disease incidence: a population-based cohort study. Environ Health. diciembre de 2020;19(1):8.

86. Bhatnagar A. Environmental Determinants of Cardiovascular Disease. Circ Res. julio de 2017;121(2):162-80.

87. Zhao YL, Qu Y, Ou YN, Zhang YR, Tan L, Yu JT. Environmental factors and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev. diciembre de 2021;72:101504.

88. McCarten JR. Recognizing dementia in the clinic: whom to suspect, whom to test. Geriatrics. septiembre de 1997;52 Suppl 2:S17-21.

89. Santangeli P, Biase LD, Bai R, Mohanty S, Pump A, Brantes MC, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: A meta-analysis. Heart Rhythm. noviembre de 2012;9(11):1761-1768.e2.

90. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive Impairment Associated With Atrial Fibrillation. Ann Intern Med. marzo de 2013;158(5_Part_1):338.

91. Deckers K, Camerino I, Boxtel MPJ van, Verhey FRJ, Irving K, Brayne C, et al. Dementia risk in renal dysfunction. Neurology. enero de 2017;88(2):198-208.

92. Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ, Buschke H. Abnormality of Gait as a Predictor of Non-Alzheimer's Dementia. N Engl J Med. noviembre de 2002;347(22):1761-8.

93. Bramlett HM, Dietrich WD. Long-Term Consequences of Traumatic Brain Injury: Current Status of Potential Mechanisms of Injury and Neurological Outcomes. J Neurotrauma. diciembre de 2015;32(23):1834-48.

94. Leng Y, McEvoy CT, Allen IE, Yaffe K. Association of Sleep-Disordered Breathing With Cognitive Function and Risk of Cognitive Impairment. JAMA Neurol. octubre de 2017;74(10):1237.

95. Cacciottolo M, Wang X, Driscoll I, Woodward N, Saffari A, Reyes J, et al. Particulate air pollutants, APOE alleles and their contributions to cognitive impairment in older women and to amyloidogenesis in experimental models. Transl Psychiatry. enero de 2017;7(1):e1022-e1022.

96. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. The Lancet. agosto de 2020;396(10248):413-46.

97. Deckers K, Boxtel MPJ van, Schiepers OJG, Vugt M de, Sánchez JLM, Anstey KJ, et al. Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. Int J Geriatr Psychiatry. marzo de 2015;30(3):234-46.

98. Kara B, Gordon MN, Gifani M, Dorrance AM, Counts SE. Vascular and Nonvascular Mechanisms of Cognitive Impairment and Dementia. Clin Geriatr Med. febrero de 2023;39(1):109-22.

99. Raz L, Knoefel J, Bhaskar K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. J Cereb Blood Flow Metab. enero de 2016;36(1):172-86.

100. Sanders AE, Nininger J, Absher J, Bennett A, Shugarman S, Roca R. Quality improvement in neurology. Neurology. mayo de 2017;88(20):1951-7.

101. Food and Drug Administration. FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Drug [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-drug

102. Food and Drug Administration. FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Disease Treatment. 2023.

103. D K. Deterioro cognitivo y demencia. En: Goldman-Cecil Tratado de medicina interna. 26.ª Edición. Elsevier; 2021. p. 2349-1360.

104. Victor R. Hipertensión arterial. En: Goldman-Cecil Tratado de medicina interna. Elsevier. 2017. p. 381-97.

105. Brown M J. Hypertension and ethnic group BMJ 2006; 332 :833 doi:10.1136/bmj.332.7545.833

106. Ostchega Y, Fryar CD, Nwankwo T, Nguyen DT. Hypertension Prevalence Among Adults Aged 18 and Over: United States, 2017-2018. NCHS Data Brief. abril de 2020;(364):1-8.

107. Kotsis V, Stabouli S. Hypertension, Screening and Prevention. CLINICAL OVERVIEW. CLINICAL OVERVIEW. 2022.

108. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Collaboration PS. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. The Lancet. diciembre de 2002;360(9349):1903-13.

109. Cheng S, Claggett B, Correia AW, Shah AM, Gupta DK, Skali H, et al. Temporal Trends in the Population Attributable Risk for Cardiovascular Disease. Circulation. septiembre de 2014;130(10):820-8.

110. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. septiembre de 2018;39(33):3021-104.

111. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. J Am Coll Cardiol. mayo de 2018;71(19):e127-248.

112. L G, A S. Hipertensión Arterial. En: Goldman-Cecil Tratado de medicina interna. 26.ª Edición. Elsevier; 2021.

113. Viera AJ, Neutze DM. Diagnosis of secondary hypertension: an age-based approach. Am Fam Physician. diciembre de 2010;82(12):1471-8.

114. Chaudhary M. Novel methylation mark and essential hypertension. J Genet Eng Biotechnol. 2022 Jan 21;20(1):11. doi: 10.1186/s43141-022-00301-y.

115. Arif M, Sadayappan S, Becker RC, Martin LJ, Urbina EM. Epigenetic modification: a regulatory mechanism in essential hypertension. Hypertens Res. 2019 Aug;42(8):1099-1113. doi: 10.1038/s41440-019-0248-0.

116. Vicario A, Vainstein NE, Zilberman JM, Sueldo M del, Cerezo GH. Hipertensión arterial: otro camino hacia el deterioro cognitivo, la demencia y las alteraciones conductuales. Neurol Argent. octubre de 2010;2(4):226-33.

117. Stuhec M, Keuschler J, Serra-Mestres J, Isetta M. Effects of different antihypertensive medication groups on cognitive function in older patients: A systematic review. Eur Psychiatry. octubre de 2017;46:1-15.

118. Sinnige J, Braspenning J, Schellevis F, Stirbu-Wagner I, Westert G, Korevaar J. The Prevalence of Disease Clusters in Older Adults with Multiple Chronic Diseases – A Systematic Literature Review. PLoS ONE. noviembre de 2013;8(11):e79641.

119. Tonelli M, Wiebe N, Straus S, Fortin M, Guthrie B, James MT, et al. Multimorbidity, dementia and health care in older people:a population-based cohort study. CMAJ Open. agosto de 2017;5(3):E623-31.

120. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu–Asia aging study☆. Neurobiol Aging. enero de 2000;21(1):49-55.

121. Burke GL, Hughes TM. Arterial Changes Connecting Hypertension to Alzheimer's Disease and Related Dementias. JACC Cardiovasc Imaging. 2021 Jan;14(1):186-188. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.10.018.

122. Reitz C, Tang MX, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the Risk of Mild Cognitive Impairment. Arch Neurol. diciembre de 2007;64(12):1734.

123. Johnson KC, Margolis KL, Espeland MA, Colenda CC, Fillit H, Manson JE, et al. A Prospective Study of the Effect of Hypertension and Baseline Blood Pressure on Cognitive Decline and Dementia in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Memory Study. J Am Geriatr Soc. agosto de 2008;56(8):1449-58.

124. Sabayan B, Wijsman LW, Foster-Dingley JC, Stott DJ, Ford I, Buckley BM, et al. Association of visit-to-visit variability in blood pressure with cognitive function in old age: prospective cohort study. BMJ. julio de 2013;347(jul29 3):f4600-f4600.

125. Shim Y, Yoon B, Jung S, Yang DW. [P2–221]: COGNITIVE CORRELATES OF BLOOD PRESSURE VARIABILITY IN ALZHEIMER's DISEASE. Alzheimers Dement. julio de 2017;13(7S_Part_14).

126. Li J, Wang YJ, Zhang M, Xu ZQ, Gao CY, Fang CQ, et al. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. Neurology. abril de 2011;76(17):1485-91.

127. Goldstein FC, Levey AI, Steenland NK. High Blood Pressure and Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment. J Am Geriatr Soc. enero de 2013;61(1):67-73.

128. Muela HCS, Costa-Hong VA, Yassuda MS, Moraes NC, Memória CM, Machado MF, et al. Hypertension Severity Is Associated With Impaired Cognitive Performance. J Am Heart Assoc. enero de 2017;6(1).

129. Drake DI, A BM, HARRIS P. Evaluación neuropsicológica en adultos. Paidós. Paidós, editor. 2007.

130. Carnero-Pardo C, Rego-García I, Barrios-López JM, Blanco-Madera S, Calle-Calle R, López-Alcalde S, et al. Evaluación de la utilidad diagnóstica y validez discriminativa del Test del Reloj y del Mini-Cog en la detección del deterioro cognitivo. Neurología. enero de 2022;37(1):13-20.

131. Vicario A, Martinez CD, Baretto D, Casale AD, Nicolosi L. Hypertension and Cognitive Decline: Impact on Executive Function. J Clin Hypertens. octubre de 2005;7(10):598-604.

132. Labos E, Vicario A, Cerezo G, Zabala K, Renato A. Perfiles cognitivos en pacientes hipertensos. Utilidad del Test del reloj. Vertex Rev Argent Psiquiatr. abril de 2022;33(155):5-12.

133. Rouch L, Cestac P, Hanon O, Cool C, Helmer C, Bouhanick B, 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. febrero de 2015;29(2):113-30.

134. Marpillat NL, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, Bachoud-Levi AC, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia. J Hypertens. junio de 2013;31(6):1073-82.

135. Kuhn T, Becerra S, Duncan J, Spivak N, Dang BH, Habelhah B, et al. Translating state-of-the-art brain magnetic resonance imaging (MRI) techniques into clinical practice: multimodal MRI differentiates dementia subtypes in a traditional clinical setting. Quant Imaging Med Surg. 2021 Sep;11(9):4056-4073. doi: 10.21037/qims-20-1355..

136. Tocchio S, Kline-Fath B, Kanal E, Schmithorst VJ, Panigrahy A. MRI evaluation and safety in the developing brain. Semin Perinatol. marzo de 2015;39(2):73-104. doi: 10.1053/j.semperi.2015.01.002.

137. Sperling R. The potential of functional MRI as a biomarker in early Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. diciembre de 2011;32:S37-43.

138. Upegui CV, Correa-Palacio A, García J, López-Jaramillo C. Resonancia magnética funcional en pacientes adultos eutímicos con trastorno bipolar tipo I: una visión neuropsicológica y neurofuncional. Rev Colomb Psiquiatr. 2011;40:183S-197S.

139. Bell EC, Willson MC, Wilman AH, Dave S, Silverstone PH. Differential effects of chronic lithium and valproate on brain activation in healthy volunteers. Hum Psychopharmacol Clin Exp. agosto de 2005;20(6):415-24.

140. Yurgelun-Todd DA, Ross AJ. Functional Magnetic Resonance Imaging Studies in Bipolar Disorder. CNS Spectr. abril de 2006;11(4):287-97.

141. J S, JJ Z. Trastornos de las funciones cerebrales superiores. Neurología. 6ta Edición. Elsevier; 2018. 181-217 p.

142. Casey BJ, Cohen JD, Jezzard P, Turner R, Noll DC, Trainor RJ, et al. Activation of Prefrontal Cortex in Children during a Nonspatial Working Memory Task with Functional MRI. NeuroImage. septiembre de 1995;2(3):221-9.

143. Serrallonga MB, Puig AA, Casals JS, Ferrús XC, Falcón CF, Pàmies MP, et al. Bases cerebrales de la atención sostenida y la memoria de trabajo: un estudio de resonancia magnética funcional basado en el Continuous Performance Test. Rev Neurol. 2014;58(07):289.

144. Bunge S, Wallis J, Parker A, Brass M, Crone E, Hoshi E, et al. Neural Circuitry Underlying Rule Use in Humans and Nonhuman Primates. J Neurosci Off J Soc Neurosci. diciembre de 2005;25:10347-50.

145. Chen P, Guo Z, Zhou B. Insight into the role of adult hippocampal neurogenesis in aging and Alzheimer's disease. Ageing Res Rev. febrero de 2023;84:101828.

146. Chiti A, Cecchi P, Pesaresi I, Orlandi G, Giannini N, Gialdini G, et al. Functional magnetic resonance imaging with encoding task in patients with mild cognitive impairment and different severity of leukoaraiosis. Psychiatry Res Neuroimaging. diciembre de 2018;282:126-31.

147. Hosseini SMH, Kramer JH, Kesler SR. Neural correlates of cognitive intervention in persons at risk of developing Alzheimerâ€™s disease. Front Aging Neurosci. agosto de 2014;6.

148. Os Y van, Vugt ME de, Boxtel M van. Cognitive Interventions in Older Persons: Do They Change the Functioning of the Brain? BioMed Res Int. 2015;2015:1-14.

149. Carnevale L, Maffei A, Landolfi A, Grillea G, Carnevale D, Lembo G. Brain Functional Magnetic Resonance Imaging Highlights Altered Connections and Functional Networks in Patients With Hypertension. Hypertension. noviembre de 2020;76(5):1480-90.

150. Cansino S, Torres-Trejo F, Estrada-Manilla C, Pérez-Loyda M, Ramírez-Barajas L, Hernández-Ladrón-deGuevara M, et al. Predictors of Working Memory Maintenance and Decline in Older Adults. Arch Gerontol Geriatr. julio de 2020;89:104074.

151. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. diciembre de 2016;68(6).

152. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. *The Brain's Default Network*. Ann N Y Acad Sci. marzo de 2008;1124(1):1-38.

153. Li X, Liang Y, Chen Y, Zhang J, Wei D, Chen K, et al. Disrupted Frontoparietal Network Mediates White Matter Structure Dysfunction Associated with Cognitive Decline in Hypertension Patients. J Neurosci. julio de 2015;35(27):10015-24.

154. Gu Y, Liu R, Qin R, Chen X, Zou J, Jiang Y, et al. Characteristic changes in the default mode network in hypertensive patients with cognitive impairment. Hypertens Res. abril de 2019;42(4):530-40.

155. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. J Am Geriatr Soc. abril de 2005;53(4):695-9.

156. Martín F, Sánchez M, Vidales P, Roest van der. Mini-Mental State Examination. En: Psiquiatría geriátrica. Elsevier; 2021.

157. Spósito P, Llorens M. Utilidad del MoCA (Montreal Cognitive Assessment) como test de cribado para el deterioro cognitivo leve en población de hipertensos. Rev Urug Med Interna. noviembre de 2022;07(03).

158. Orellana C. Revisión sistemática de la valoración neuropsicológica en Memoria de Trabajo en Resonancia Magnética Funcional (RMf). [Internet]. UNIVERSIDAD DEL AZUAY DEPARTAMENTO DE POSTGRADOS MAESTRÍA EN NEUROPSICOLOGÍA; 2020. Disponible en: https://dspace.uazuay.edu.ec/handle/datos/10543

159. Melián WA, Rosado JAB. Interacciones entre el hipocampo y la amígdala en proceso de plasticidad sináptica. Una clave para entender las relaciones entre motivación y memoria. Rev Neurol. 2002;35(06):586.

160. Hypertension. Clinical Overview. Elsevier; 2024.

161. Clayton TL, Fitch A, Bays HE. Obesity and hypertension: Obesity medicine association (OMA) clinical practice statement (CPS) 2023. Obes Pillars. diciembre de 2023;8:100083.

162. Acosta C, Sposito P, Torres Esteche V, Sacchi F, Pomies L, Pereda M, et al. VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL, HIPERTENSIÓN ARTERIAL NOCTURNA Y SU ASOCIACIÓN CON TABAQUISMO. Rev Urug Med Interna. marzo de 2021;6(1).

163. Scuteri A, Benetos A, Sierra C, Coca A, Chicherio C, Frisoni GB, 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. enero de 2021;39(1):90-100.

164. Rozo J, Echeverría R. Riesgo cardiovascular e hipertensión arterial. ¿Qué escala utilizar? En: Hipertensión Arterial en la Práctica Clínica. Distribuna. 2022.

165. Khan SS, Coresh J, Pencina MJ, Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, et al. Novel Prediction Equations for Absolute Risk Assessment of Total Cardiovascular Disease Incorporating Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. diciembre de 2023;148(24):1982-2004.

166. Ministerio de Salud Pública (MSP). Logro y nivel educativo alcanzado por la población 2022. [Internet]. 2022. Disponible en: https://www.gub.uy/ministerio-educacion-cultura/datos-y-estadisticas/estadisticas/logro-nivel-educativo-alcanzado-poblacion-2022

167. Delucchi M, Vicario A, Cerezo G, Fábregues G. National Registry of Hypertension. Epidemiological Characteristics of Hypertension in Argentina. The RENATA-2 Study. Revista Argentina de Cardiología. 2017; 85(4): 1-8. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1850-37482017000400008&lng=es

168. Vicario A, Sueldo MD, Zilberman J, Cerezo G. Cognitive evolution in hypertensive patients: a six-year follow-up. Vasc Health Risk Manag. mayo de 2011;281.

169. Vicario A, Sueldo MD, Fernández RA, Enders J, Zilberman J, Cerezo GH. Cognition and Vascular Risk Factors: An Epidemiological Study. Int J Hypertens. 2012;2012:1-6.

170. Brayne C. Evidence Still Lacking for Recommendation of Screening for Cognitive Impairment in Older Adults. JAMA Intern Med. abril de 2020;180(4):483-4.

171. Heijer T den, Launer LJ, Prins ND, Dijk EJ van, Vermeer SE, Hofman A, et al. Association between blood pressure, white matter lesions, and atrophy of the medial temporal lobe. Neurology. enero de 2005;64(2):263-7.

172. Reig-Puig L, Antón-Rodrigo I, Sánchez-Ferrín P. Relación entre hipertensión arterial y la demencia. Hipertens Riesgo Vasc. septiembre de 2011;28(5-6):182-95.

173. Luna-Matos M, Mcgrath H, Gaviria M. Manifestaciones neuropsiquiátricas en accidentes cerebrovasculares. Rev Chil Neuro-Psiquiatr. junio de 2007;45(2).

Anexo 1

Variable	Definición operacional
Deterioro cognitivo mínimo	Definido por el DSM 5, Test y evaluación alterada: MMSE, MoCA, mini Boston, memoria: Test de Span Visual y mis, atención: TMT
Hipertensión arterial (HTA)	JNC 8 y estratificación
Recientemente referidos a Policlínica de HTA	Entendido como primer o segunda consulta, separados máximo por un mes
Repercusiones de HTA	Antecedente de: cardiopatía hipertensiva, hipertrofia ventricular izquierda, infartos cerebrales, espesor íntima media carotídeo alterado, retinopatía hipertensiva, enfermedad renal crónica a forma de nefroangioesclerosis
HTA no controlada	Clínico y MAPA o AMPA: PA ≥ 140/90
Diabetes	Antecedente en HC o paraclínica de diagnóstico según ADA
Tabaquismo	Anamnesis y antecedente en HC de tabaquismo activo
Depresión	Antecedente en HC, Test de Yesavage y Test HAD
Ansiedad	Antecedente y Test HAD
Dislipemia	Antecedente en HC y resultado de estudio en HC
Consumo de cocaína	Antecedente en HC y anamnesis
Consumo de marihuana	Antecedente en HC y anamnesis
Consumo de pasta base de cocaína	Antecedente en HC y anamnesis
Alcoholismo	Antecedente y Test RAPS4
Contraindicaciones para RM	Antecedente de: marcapaso cardíaco, desfibrilador cardiaco implantable, implante coclear, clips vasculares metálicos, prótesis o stent vascular, prótesis ortopédicas, fragmentos de metales en el cuerpo.

Tabla 1. Variables y definición operacional. DSM: diagnostic and stadistical manual of mental disorders. MMSE: mini Mental test. MoCa: Montreal Cognitive Assessment. TMT: *Test* del Trazo o Trail Making *Test.* MIS: Memory Impairment Screen . JNC 8: Eighth Joint National Committee. MAPA: monitoreo ambulatorio de presión arterial. AMPA: automedida de presión arterial. ADA: American Diabetes Association. Test de HAD: Escala de Ansiedad y *Depresión* Hospitalaria. HC: historia clínica. Test RAPS4: Rapid Alcohol Problems Screen. RM: Resonancia magnética.

Anexo 2

Consentimiento informado

“Deterioro cognitivo mínimo e hipertensión arterial ´´

Institución: Hospital Maciel, Clínica Médica 3 – Facultad de Medicina, UdelaR.

Dirección: 25 de mayo 174
Número de contacto: 29153000/ 1227
Mail: clinicamedica3@gmail.com

Investigadores: Valentina Más, Margarita García Fontes, Álvaro Huarte, Rafael Radi.

Objetivos y metodología

Este estudio permitirá contribuir al entendimiento de los mecanismos implicados en el deterioro cognitivo mínimo (DCM), su eventual evolución a demencia y su relación con el control de la Hipertensión arterial (HTA).

Se incluirán pacientes asistidos recientemente en Policlínica de hipertensión arterial con test cognitivos alterados y que hayan otorgado su consentimiento informado. Se buscará valorar estructural y funcionalmente las alteraciones cerebrales, mediante la realización de test cognitivos, que se llevarán a cabo por personal entrenado en el momento de la consulta, y resonancia magnética cerebral. A los seis meses del control de la HTA se repetirán ambos estudios, intentando identificar factores relacionados al control y tratamiento de la HTA, que influyan en la evolución del DCM. Se le entregará un informe los resultados de los estudios. Así mismo, se realizará a cinco acompañantes no hipertensos de pacientes (emparejados por edad y sexo con los casos), una evaluación cognitiva que descarte DCM, y fMRI en una única oportunidad.

En cualquier momento podrá cambiar su voluntad sobre el uso de sus datos para la investigación, sin ninguna explicación de causa, y sin sufrir ningún perjuicio patrimonial, moral, ni detrimento de su calidad asistencial. La participación del estudio no implica ninguna remuneración económica. Toda la información recabada a lo largo del estudio será confidencial de acuerdo a la normativa vigente. Los datos personales serán separados de los datos clínicos, por lo que no se podrá identificar información de carácter personal del paciente en el estudio.

Dejo constancia de que permito el acceso a los datos recabados pertinentes para la investigación, este consentimiento es dado libremente, por mi voluntad y estando en pleno uso de mis facultades mentales. He recibido las explicaciones necesarias y se me ha dado el espacio para plantear mis dudas.

Autorizo a los responsables del proyecto a utilizar los resultados del estudio con fines de investigación y/o desarrollo; habiéndome dado seguridad de que no se identificará mi persona en las presentaciones y/o publicaciones que puedan realizarse en el futuro. Los datos relacionados con mi privacidad serán manejados de forma confidencial.

Participante……..……...,

C.I: ……..

.

Investigador…….

Anexo 3



INMUNIZACIONES:	Antigripal último año	O	
	Antineumococo	O	año: _____
	Refuerzo DT o antitetánica	O	año: _____

RAPS4 CE

Cuestionario para evaluar Alcoholismo. Si la respuesta a la primer pregunta es NO, finalizar.

1) ¿Bebió alguna bebida alcohólica aunque sea esporádicamente en el ultimo tiempo? SI NO
2) ¿Ha tenido sentimientos de culpa o remordimiento después de beber? SI NO
3) ¿Alguna vez un amigo o familiar le contó sobre cosas que usted dijo o hizo mientras estaba bebiendo y que usted no podía recordar? SI NO
4) ¿Ha dejado de hacer lo que normalmente se esperaba de usted, a causa de la bebida? SI NO
5) ¿Ha tomado alguna vez una bebida alcohólica a la mañana cuándo se levanta? SI NO
6) ¿Durante el último año ha tomado bebidas alcohólicas por lo menos una vez al mes? SI NO
7) ¿Durante el último año alguna vez ha tomado 5 o más bebidas (ue) en la misma ocasión? SI NO

Resultado: Positivo si alguna de las primeras 4 preguntas es SI o si las dos ultimas preguntas es si

5. EXAMEN FISICO

5.1) **Peso:** **Altura:** **IMC:**

5.2) **TA**

5.3) **VISION:** glaucoma O maculopatía O cataratas O
Snell: normal O patológico O

5.4) **AUDICION** Hipoacusia conocida O audífono O _____ O
Audioscopía: normal O Patológica O 500 o 1000 o 2000 o 4000 o Tapón de cera O

Nombre y Apellido :.....**Fecha:**.....**Nro**.....

Estas son preguntas referentes a su estado anímico. Marque con un círculo la respuesta que Ud. cree se aproxima más a su situación en los últimos 15 días.

¿Se siente tenso/a o preocupado/a? 0 Casi nunca 1 De tanto en tanto 2 Muchas veces 3 casi todo el tiempo	**¿Se siente como enlentecido/a?** 0 Casi nunca 1 De tanto en tanto 2 Muchas veces 3 casi todo el tiempo
¿Experimenta sensaciones de inquietud como por ej. un vacío en el estómago o en el pecho? 0 Casi nunca 1 Ocasionalmente 2 Frecuentemente 3 Muy Frecuentemente	**¿Sigue disfrutando de las cosas que habitualmente disfrutaba?** 0 Casi todo el tiempo 1 Muchas veces 2 Solo un poco 3 Me resulta difícil
¿Experimenta sensaciones de inquietud como por ej.: Que algo malo va a pasar? 0 Casi nunca 1 De tanto en tanto 2 Muchas veces 3 casi todo el tiempo	**¿Ha perdido interés en su apariencia?** 0 Me arreglo como siempre 1 Me arreglo poco 2 Casi no me arreglo 3 Definitivamente perdí interés
¿Se siente nervioso/a como si tuviera que estar siempre en movimiento? 0 Casi nunca 1 De tanto en tanto 2 Con bastante frecuencia 1 En forma permanente	**¿Puede reír y ver las cosas alegres de la vida?** 0 Como siempre 1 No tanto como antes 2 Muy poco 3 Me resulta difícil
¿Se le cruzan ideas de preocupación por la mente? 0 Casi nunca 1 De tanto en tanto 2 Con bastante frecuencia 3 En forma permanente	**¿Enfrenta el futuro con optimismo?** 0 Como siempre lo hice 1 No tanto como antes 2 Bastante menos que antes 3 Me resulta difícil
¿Tiene sentimientos de pánico? 0 Nunca 1 Muy de vez en cuando 2 Con frecuencia 3 Con mucha frecuencia	**¿Se siente contento/a?** 0 Casi siempre 1 De tanto en tanto 2 Muy pocas veces 3 Casi nunca
¿Se puede sentar y relajarse? 0 Sin inconvenientes 1 Frecuentemente 2 Pocas veces 3 Casi no puedo	**¿Puede disfrutar de un buen libro, cine o TV?** 0 Como siempre 1 Algo menos que antes 2 Pocas veces 3 Me resulta difícil

6-. FUNCIONALIDAD

Sale solo a la calle? Si o No o

Maneja automóvil? No tiene o Si o No o

POR FAVOR MARQUE CON UNA X EN EL CASILLERO QUE CORRESPONDA A LO QUE LE SUCEDE A SU FAMILIAR O A LA PERSONA QUE CUIDA

X	AVD
	1) Para el uso del BAÑO
	No necesita ayuda o la necesita sólo para bañarse una parte del cuerpo (1)
	Necesita ayuda con más de una parte del cuerpo, necesita ayuda para entrar o salir de la bañadera o es incapaz de bañarse solo/a
	2) ¿Cómo se VISTE?
	Es capaz de vestirse y desvestirse solo/a excepto para anudarse zapatos (1)
	Necesita asistencia para vestirse o es incapaz de hacerlo solo/a
	3) Sobre su CUIDADO PERSONAL
	Es capaz de peinarse y afeitarse solo (1)
	Necesita ayuda o es incapaz de hacerlo solo
	4) ¿Cómo se ASEA?
	Va al baño y vuelve solo, se arregla la ropa, se limpia genitales o usa papagayo chata solo de noche (1)
	Necesita ayuda o es incapaz de hacerlo solo
	5) Con repecto a la CONTINENCIA de esfínteres
	No tiene incontinencia (1)
	Incontinencia parcial o total, usa catéteres, chata, papagayo o tiene colostomía
	6) ¿Cómo se DESPLAZA?
	Es capaz de entrar o salir de la cama y sentarse sin ayuda (humana ni mecánica)
	Lo hace con asistencia humana o mecánica o es totalmente incapaz de hacerlo
	7) ¿Cómo CAMINA?
	Camina sin ayuda o con bastón
	Necesita ayuda humana o andador para caminar o no camina
	8) ¿Cómo se ALIMENTA?
	Es capaz de alimentarse solo/a (1)
	Necesita ayuda para cortar o untar o es incapaz de comer solo

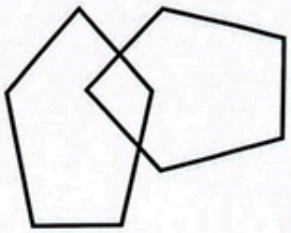
X	AVDI
	1) El uso del TELEFONO
	Usa el teléfono por iniciativa propia
	Sólo marca bien alguno números familiares
	Contesta el teléfono pero no puede marcar
	No usa el teléfono (0)
	2) Las COMPRAS
	Hace todas las compras independientemente (ropa y comida) (1)
	Realiza independientemente sólo/a pequeñas compras
	Necesita ir acompañado/a para hacer cualquier compra
	Es totalmente incapaz de hacer compras
	3) La COMIDA
	Organiza, prepara y sirve las comidas por sí solo/a adecuadamente (1)
	Prepara adecuadamente las comidas si se le proporcionan los ingredientes
	Prepara, calienta y sirve comidas, pero no sigue una dieta adecuada
	Necesita que le preparen y sirvan las comidas
	4) El CUIDADO DE LA CASA
	Mantiene la casa solo/a o con ayuda ocasional (para trabajos pesados)
	Sólo hace tareas ligeras como lavar platos o hacer las camas
	Hace tareas ligeras, pero no puede mantener un adecuado nivel de limpieza
	Necesita ayuda en todas las labores de la casa
	No participa en ninguna labor de la casa (0)
	5) El uso de MEDIOS DE TRANSPORTE
	Viaja solo/a en transporte público o conduce su propio coche
	Es capaz de tomar taxi, pero no usa otro medio de transporte
	Viaja en transporte público cuando va acompañado/a de otra persona
	Usa el taxi o el automóvil sólo con ayuda de otros o directamente no viaja (0)
	6) Su MEDICACION
	Toma su medicación en hora y dosis correcta
	Toma su medicación sólo si la dosis es preparada previamente o directamente hay que dársela (0)
	7) El manejo de ASUNTOS ECONOMICOS
	Se encarga de estos asuntos por sí sólo/a
	Hace las compras de cada día pero necesita ayuda en grandes compras y bancos
	Es incapaz de manejar dinero (0)

Nombre y Apellido :.....**Fecha:**.....**Nro**.....

MINI MENTAL TEST

5	**Orientación Temporal** (utilice este resultado para puntuar el test de Benton)	¿En qué año estamos? ¿En qué estación del año estamos? ¿En qué mes estamos? ¿Qué fecha es hoy? ¿Qué día de la semana es hoy?	Año Estación Mes Fecha Día	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	1 1 1 1 1
5	**Orientación Espacial**	¿Puede decir en qué país estamos? ¿Puede decirme en qué ciudad estamos? ¿Puede decirme en qué calle estamos? ¿Puede decirme qué lugar es este? ¿Puede decirme en qué piso estamos?	País Ciudad Calle Lugar Piso	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	1 1 1 1 1
3	**Fijación** Le voy a nombrar 3 palabras que quiero repita y conserve en su memoria	PELOTA BANDERA ARBOL	2do. juego → de palabras	**RELOJ** **CAMA** **CUCARACHA**	[ ] [ ] [ ]	1 1 1
5	**Atención (*)** Deletree al revés la palabra MUNDO Realice sustracciones de 7	**O [ ] D [ ] N [ ] U [ ] M [ ]** **100 – 7 = 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65 [ ]**			[ ] [ ]	5
3	**Recuerdo** Nombrar las 3 palabras que repitió	[ ] [ ] [ ] Un punto por cada palabra recordada			[ ]	3
8	**Lenguaje** **Repetición (un solo intento)** **Comprensión** (Indique los 3 comandos y luego pida su ejecución) **Lectura** (debe cumplir la orden) **Escritura** **Denominación** (1 punto por cada nominación correcta)	El flan tiene frutillas y frambuesas. a) Tome el papel con la mano izquierda b) Dóblelo por la mitad c) Póngalo en el suelo (Silla) " Cierre los ojos" Escriba una frase con sujeto y predicado Lapicera. Reloj.			[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	1 1 1 1 1 1 1 1
1	**Copia el dibujo**	Pentágonos			[ ]	1
30	Puntaje final					30

(*) Un punto por cada letra. Un punto por cada sustracción correcta. Puntaje es el mejor de las 2 pruebas.



Escribir una oración o frase con sujeto y predicado

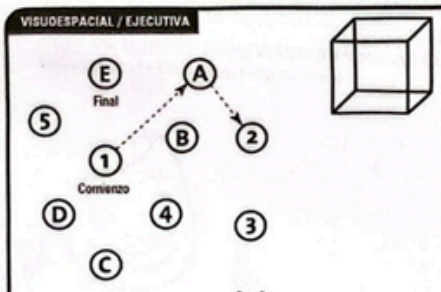
MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

(EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

NOMBRE: Fecha de nacimiento:
Nivel de estudios: FECHA:
Sexo:

VISUOESPACIAL / EJECUTIVA — Puntos

Copiar el cubo



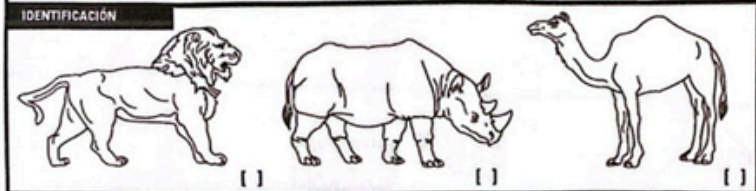
[ ] [ ]

Dibujar un reloj (Once y diez) (3 puntos)

[ ] Contorno [ ] Números [ ] Agujas

__/5

IDENTIFICACIÓN



[ ] [ ] [ ]

__/3

MEMORIA — Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdeselas 5 minutos más tarde.

	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO
1er intento					
2º intento					

Sin puntos

ATENCIÓN — Lea la serie de números (1 número/seg.)

El paciente debe repetirla. [ ] 2 1 8 5 4

El paciente debe repetirla a la inversa. [ ] 7 4 2

__/2

Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores.

[ ] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B

__/1

Restar de 7 en 7 empezando desde 100. [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65

4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos. 2 o 3 correctas: 2 puntos. 1 correcta: 1 punto. 0 correctas: 0 puntos.

__/3

LENGUAJE — Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala [ ] Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. [ ]

__/2

Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min. [ ] _____ (N ≥ 11 palabras)

__/1

ABSTRACCIÓN — Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta [ ] tren-bicicleta [ ] reloj-regla

__/2

RECUERDO DIFERIDO — Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS

	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente
	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	
Optativo: Pista de categoría						
Optativo: Pista elección múltiple						

__/5

ORIENTACIÓN — [ ] Día del mes (fecha) [ ] Mes [ ] Año [ ] Día de la semana [ ] Lugar [ ] Localidad

__/6

© Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004

www.mocatest.org

Normal ≥ 26 / 30

TOTAL __/30

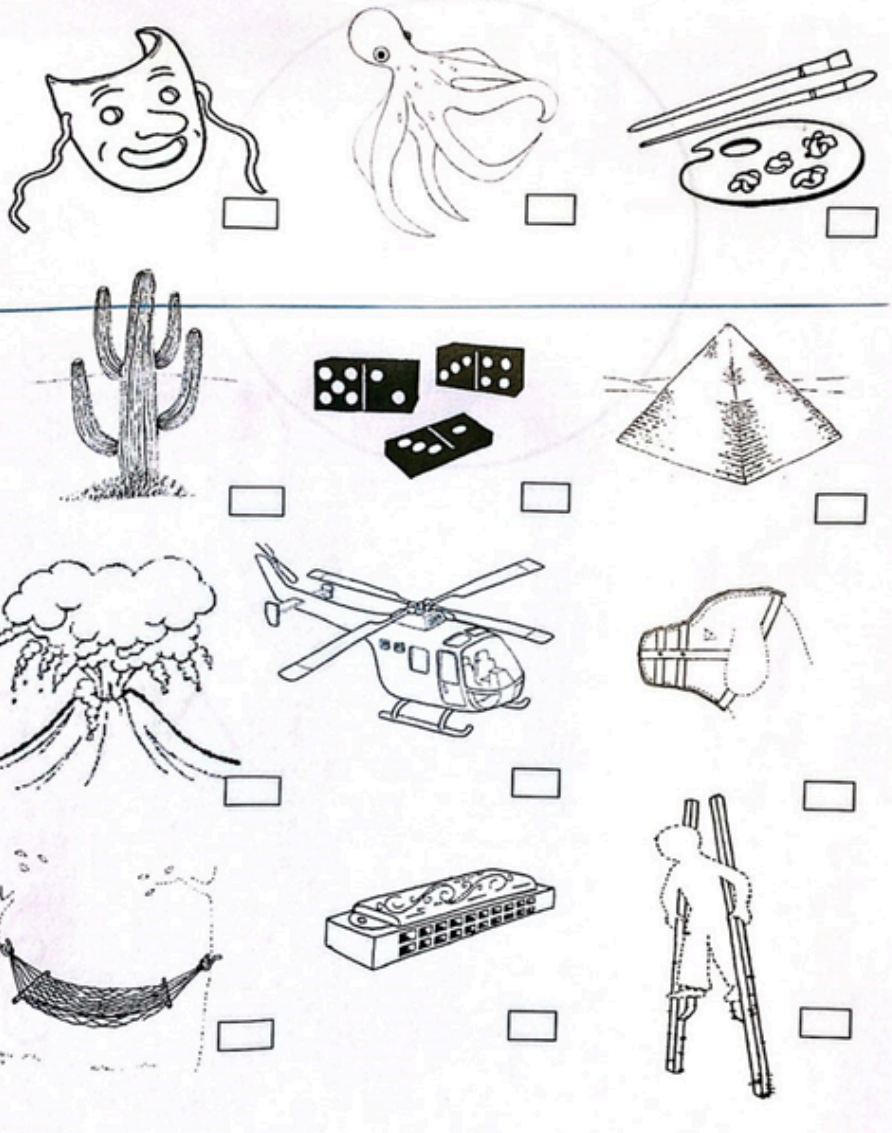
Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios

ICBA Instituto Cardiovascular de Buenos Aires

UNIDAD CORAZÓN-CEREBRO
EVALUACIÓN NEUROCOGNITIVA

Nombre y Apellido :.....**Fecha:**.....**Nro**.....

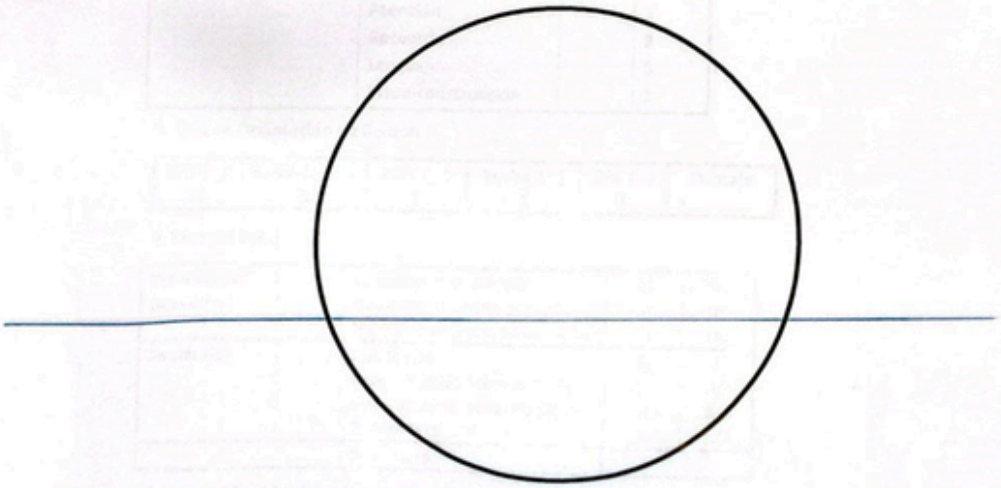
TEST DE BOSTON ABREVIADO (DENOMINACIÓN)
(1= correcto; 0=incorrecto; F=facilitación)



ICBA Instituto Cardiovascular de Buenos Aires

UNIDAD CORAZÓN-CEREBRO
EVALUACIÓN NEUROCOGNITIVA

Nombre y Apellido :.....**Fecha:**.....**Nro**.....







7.2- CAPACIDAD DE ALTERNANCIA E INHIBICIÓN ; SERIES MOTORAS (programación) ____ /3

"Mire atentamente lo que estoy haciendo". El examinador realiza tres veces la serie de Luria "puño, canto, palma". Ahora haga lo mismo, primero conmigo y después solo." El examinador realiza las series 3 veces con el paciente, luego dice: "Ahora, hágalo usted solo".

Puntuación: 6 series consecutivas solo (3), al menos 3 series consecutivas solo (2), falla en 1 pero logra 3 series consecutivas con el examinador (1), no logra 3 series consecutivas con el examinador (0)

7.3- GUARDA: *"Copie y continúe el dibujo hasta el final de la página"* **bien O mal O**



8- CAPACIDAD DE SÍNTESIS: SIMILITUDES DE CADA PAR DE PALABRAS: ____ /3

¿Qué tienen en común...?	Bien	Mal
1. Manzana y banana (frutas). Si no lo dice bien, darlo como ej.	O	O
2. Conejo y elefante (animales- mamíferos)	O	O
3. Bicicleta y tren (elementos de transporte, para llevar gente)	O	O
4. Reloj y regla (para medir, tienen números)	O	O

9. PRAXIAS

	Bien	Mal
1. Atar los cordones	O	O
2. Peinado	O	O
3. Saludo	O	O
4. Mímica	O	O

3.2) Denominación: 1 punto por cada respuesta correcta ____/10

Jirafa barrilete chancho canguro corona

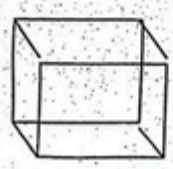
molino cabra helicóptero camello barril

Mini-Boston: /12

6) HABILIDADES VISUO-ESPACIALES

6.1)Se desorientó alguna vez en el barrio? SI O No O

6.2)Por favor copie las siguientes figuras





7- CAPACIDADES EJECUTIVAS

7.1- TEST DEL RELOJ: 1 PUNTO:Serie completa de números, Orden correcto de serie numérica,Ubicación correcta de n en 4 cuadrantes, realización de las 2 agujas, una aguja más próxima al 4 que otro número, segunda aguja en el 8, aguja horaria más corta que la minutera (puede hacerlas iguales y aclarar).

..... / 7 **Visuoespacial:** ..... / 7





MEMORIA DE TRABAJO VERBAL: meses hacia atrás: ____/ 2 Normal O Patológico O

Errores: error en el orden, omisiones, no concluir la tarea. (0 errores = 2, 1 error =1, ≥ 2 errores =0)

Instrucción: *"Diga los meses del año en orden inverso, comenzando por el último mes del año"*

Dic - Nov - Oct - Sep - Ago - Jul - Jun - May - Abril - Marzo - Feb - Enero.

Por favor cuente de 0 a 20 O y de 20 a 0 , O

Memoria reciente

¿Recuerda ... (en los últimos 15 días)?"		SI	No	No aplicable
a)	¿Argumento de la última película que vió?	O	O	O
b)	¿Qué leyó hoy en el diario?	O	O	O
c)	¿Recuerda algún programa de TV o radio?	O	O	O
d)	¿Cómo llegó al hospital	O	O	O

2.2) Test memoria remota

¿Recuerda quién fue?	SI	No	No aplicable
Galtieri			
Borges			
El presidente actual?			

3. LENGUAJE

3.1- FLUENCIA VERBAL: en 1 minuto. Registrar perseveraciones e intrusiones y consignar percentilo según Burin

Dígame todas las palabras que pueda que no sean nombre de personas o lugares que comiencen con la letra P	Dígame nombres de animales, todos los que recuerde. No importa con qué letra empiecen

Nombre y Apellido :.....**Fecha:**.....**Nro**.....

1.Mini-mental test:	**Orientación**		**10**
	Fijación		**3**
	Atención		**5**
	Recuerdo		**3**
	Lenguaje		**8**
	Visuo-construcción		**1**

2. Test de Orientación de Benton

Año [ ] **10**	**Estación [ ]** **5**	**Mes [ ]** **5**	**Fecha [ ]** **1**	**Día [ ]** **1**	**Puntaje** **=**

3. Test del Reloj

Planificación	**1.**	12 números presentes	SI	NO
(ejecutivo)	**2.**	Números en orden correcto	SI	NO
	3.	Números en posición correcta	SI	NO
Semántica	**4.**	Dos agujas	SI	NO
	5.	Una indicando las cuatro (4)	SI	NO
	6.	Una indicando las ocho (8)	SI	NO
	7.	El minutero más grande	SI	NO
		Resultado		

4. Test Gráficos Seriales (marcar SI, en caso de falta de alternancia o perseveración)

Guarda	SI	NO	**Bucle**	SI	NO

5. Mini-Boston:...../12.

6. Fluencia verbal Fonológica:..... **Semántica:** .....

7. HAD Ansiedad:..... **HAD Depresión:**.....

Nivel educativo	Fluencia Verbal	Edad (años) < 45	46 a 55	56 a 65	66 a 75	> 75
Primario	n	7	20	40	47	35
(4 a 7 años)	F. semántica	16.5 (2.8)	18.7 (3.0)	15.5 (3.7)	15.4 (3.9)	12.4 (2.9)
	F. fonológica	12.8 (3.9)	14.8 (2.6)	13.3 (5.7)	10.8 (3.1)	9.8 (4.7)
Secundario	n	25	29	79	62	33
(8 a 12 años)	F. semántica	20.9 (5.6)	22.4 (4.7)	19.2 (5.2)	19.3 (5.1)	16.5 (2.3)
	F. fonológica	16.3 (6.1)	19.0 (4.7)	15.2 (4.0)	14.5 (3.5)	14.0 (3.7)
Terciario	n	33	23	59	63	25
(mayor de 13 años)	F. semántica	23.8 (6.2)	22.4 (4.8)	21.6 (5.4)	19.5 (5.5)	15.1 (3.5)
	F. fonológica	18.1 (6.2)	17.1 (4.1)	16.6 (3.2)	16.4 (4.5)	9.8 (4.7)

Mini-Mental		Edad < 45 años	46-55 años	56-65 años	66-75 años	> 75 años
Educación	(años)					
< 5	N	//	//	23	21	21
	Media (DE)			27.5 (1.5)	26.6 (1.2)	26.7 (2.4)
	Pje. de corte			24	24	22
5 a 7	N	7	20	35	41	26
	Media (DE)	28.8 (1.0)	29.2 (0.6)	28.6 (1.1)	28.4 (1.2)	27.6 (1.8)
	Pje. de corte	27	27	26	26	25
8 a 12	N	25	29	79	62	33
	Media (DE)	29.1 (0.8)	29.2 (0.8)	28.8 (0.9)	28.8 (0.9)	28.1 (1.3)
	Pje. de corte	27	27	27	27	25
> 12	N	33	23	59	63	25
	Media (DE)	29.2 (0.7)	29.2 (0.6)	28.0 (0.9)	28.7 (0.9)	28.6 (0.9)
	Pje. de corte	27	27	27	27	26

1) ATENCION

SPAN

DD	3	4	5	6	7	8
	582	6439	42731	619473	5917428	58192647
	694	7256	75836	392487	4179386	38295174
	24	629	3279	15286	539418	8129365
	57	415	4968	61843	724856	4739128
DR	2	3	4	5	6	7

TMT "A": **TMT "B":**

2) MEMORIA

2.1) MIS Normal O afectada O

APRENDIZAJE CONTROLADO: Indique al sujeto: "Aquí hay una hoja con cuatro palabras que UD. deberá aprender y recordar. Cada palabra pertenece a una categoría distinta. Por favor, léame en voz alta cada palabra". (Marque cada palabra leída correctamente en la columna **LECTURA** de la hoja de respuesta). "Para ayudarle a aprender, le diré cuál es la clave categorial para cada palabra y le pediré que me diga la palabra que corresponde a cada clave categorial. Cuando le lea cada clave categorial dígame cuál de de estas palabras va con cada clave categorial". Lea al sujeto cada una en voz alta con una frecuencia que le sea cómoda al sujeto. Marque las respuestas correctas en la columna **IDENTIFICACIÓN** de la hoja de respuesta, que lista las palabras y sus claves categoriales en el orden en que sean identificadas. Si la respuesta a una clave categorial es incorrecta, indique al sujeto que repita tal clave y pídale que le dé otra respuesta. Retire el protocolo una vez que las cuatro palabras hayan sido identificadas y dígale al sujeto:"Luego le pediré que recuerde las palabras". INTERFERENCIA PREVIA AL RECUERDO: Se debe disponer de un intervalo de 2-3 minutos para prevenir el recitado, y asimismo para testear el recuerdo de la memoria secundaria. El conteo repetido del uno al veinte y viceversa suele ser de utilidad para establecer una interferencia previa al recuerdo. Solicite al sujeto que "Cuente del uno al veinte". Registre el tiempo. "Ahora cuente del veinte al uno". Repita dos veces más. Indique al sujeto que se detenga al cabo de dos minutos de conteo. Si bien el proceso de conteo fue utilizado en principio como interferencia en el desarrollo de investigación del MIS, puede utilizar otros métodos. RECUERDO LIBRE: Estimule el Recuerdo Libre solicitando al sujeto "Dígame cuántas de las cuatro palabras puede recordar, en cualquier orden". Adjudique 20 segundos al Recuerdo Libre de las cuatro palabras. Deténgase si al cabo de 10 segundos no se han recordado más palabras. Registre en **RECUERDO LIBRE** de la hoja de respuesta, tildando cada una de las palabras evocadas a través del recuerdo libre. Si desea registrarlas en orden de aparición, anote 1 para la primera palabra evocada, 2 para la segunda y así sucesivamente. RECUERDO FACILITADO: Una vez concluido el procedimiento en Recuerdo Libre, estimule el Recuerdo Facilitado de cualquiera de las palabras que no hayan sido asimiladas en recuerdo libre. Para cada palabra no asimilada, lea al sujeto la clave categorial apropiada en el orden en que aparece en la hoja de respuesta. Y pídale que recuerde la palabra aprendida bajo esa clave: por ejemplo, "¿Cuál era la vajilla?" Aplique el Recuerdo Facilitado sólo para aquellas palabras que no hayan sido asimiladas en Recuerdo Libre. Adjudique 5 segundos para el recuerdo de cada palabra clave. Registre en **RECUERDO FACILITADO** de la hoja de respuesta tildando cada palabra asimilada en Recuerdo Facilitado. PUNTAJE: En la hoja de respuesta, sume las palabras de Recuerdo Libre y sume las palabras de Recuerdo Facilitado. Multiplique el número de palabras de Recuerdo Libre por 2 y sume el resultado al número de palabras de Recuerdo Facilitado (2 x Recuerdo Libre + Recuerdo Facilitado), para obtener el puntaje del MIS. RECUERDO DIFERIDO: Luego de 20 minutos tomar el recuerdo libre y facilitado diferido. INTERPRETACIÓN DEL PUNTAJE DEL MIS: El puntaje del MIS dependerá del porcentaje medio o de la prevalencia de demencia o de la enfermedad de Alzheimer en el marco en el que el test fue administrado. Los puntajes abreviados –que pueden seleccionarse a partir de las Tablas 1 y 2 en Buschke et. Al (1999)– muestran el índice de probabilidad o los valores predictivos positivos (PPV) para demencia o enfermedad de Alzheimer en diferentes porcentajes medios. Cuando el porcentual es del 10% o más, un puntaje MIS de cuatro o menos, sugiere un trastorno en el desempeño de la memoria que puede estar asociado con demencia o Alzheimer, garantizando así una adecuada herramienta diagnóstica.

MIS - PROTOCOLO A

Marque Lectura, Identificación, Recuerdo Libre o Facilitado.
Para registrar el orden de aparición de Recuerdo Libre, enumerar con 1,2,3 o 4

	Clave	Palabra	Lectura	Identificación	Recuerdo Libre	Recuerdo Facilitado	R.L. Diferido	R.F. Diferido
1	Juego	Domino						
2	Vajilla	Sartén						
3	Mensaje	Telegrama						
4	Oficio	Albañil						
					Recuerdo Libre			
					2 X Recuerdo Facilitado			
PUNTAJE MIS = (2 X R.L.) + R.F. =								

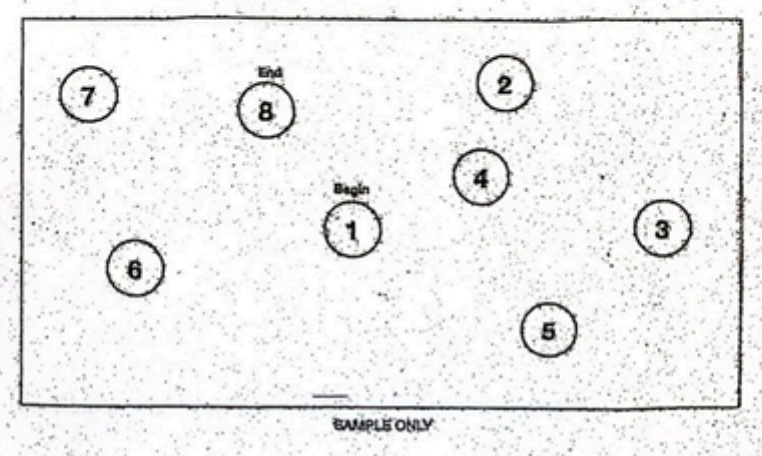
DOMINO

SARTEN

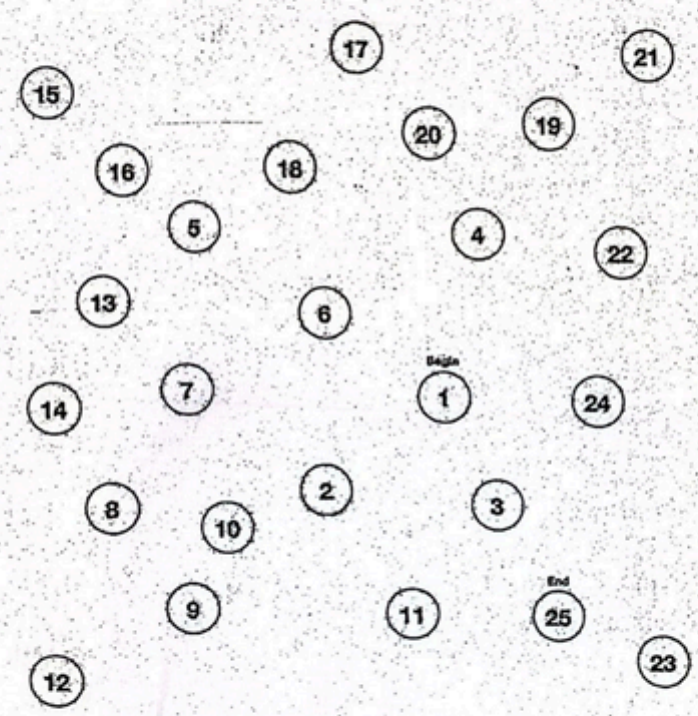
TELEGRAMA

ALBAÑIL

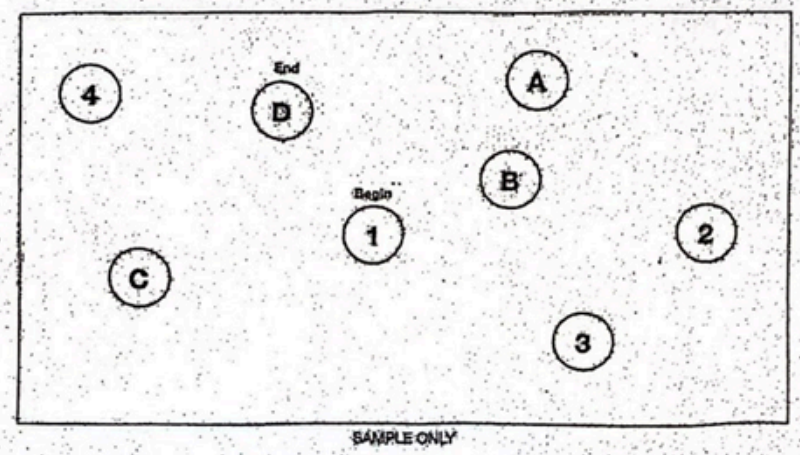
Trails A: Sample



Trials A



Trails B: Sample



Trails B

