



Alteraciones cognitivas en pacientes con hipertensión arterial no complicada.

María Esther de Quesada Martínez ¹.

Mónica Reyes Moreno ².

Guido Díaz Pérez ³.

¹Médico, Neurofisiología Profesor Agregado, Catedra de Fisiopatología, Escuela de Medicina "JM Vargas" Universidad Central de Venezuela. medequesda@yahoo.com

²Médico, Medicina Interna Profesor Instructor, Catedra de Fisiopatología, Escuela de Medicina "JM Vargas" Universidad Central de Venezuela monica-reyesmoreno@cantv.net

³Médico, Neurofisiología Director Médico de la Unidad Electrodiagnóstico Neuropsiquiátrico, Caracas. guidofdzia@cantv.net

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 12 de Julio del 2008 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

La Hipertensión Arterial (HTA) puede producir alteraciones cognitivas, por lo que se estudiaron rasgos de la cognición de pacientes hipertensos sin complicaciones somáticas ni neurológicas. 84 pacientes integraron dos grupos de acuerdo con su presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD): G1 (PAS=140-159; PAD=90-99), y G2 (PAS $\geq$ 160; PAD $\geq$ 100) vs controles sanos y se les aplicaron pruebas de atención, de memoria, el Test de Stroop y el de Clasificación de Cartas de Wisconsin (WSC). Los pacientes tuvieron menos respuestas correctas, más errores, más ausencias de

respuestas y tiempos de reacción más prolongados que los controles en las pruebas de atención, memoria y Stroop y completaron menos categorías y tuvieron más errores que los sanos en el WSC. Se concluye que la HTA produce alteraciones cognitivas detectables en etapas asintomáticas de la enfermedad expresadas como un trastorno funcional predominantemente frontal, probablemente vinculado a la hipoperfusión cerebral crónica que produce la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Alteraciones de la atención. Funciones ejecutivas. Hipertensión arterial. Hipoperfusión cerebral. Memoria de trabajo. Trastorno cognitivo.

EARLY COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH HIGH BLOOD PRESSURE

SUMMARY

High Blood Pressure (HBP) might produce cognitive dysfunction. It is hypothesized that cognitive function in hypertensive patients without somatic and neurological complications might be altered. 84 patients were divided into two groups: G1 (24 patients, systolic blood pressure (SP) = 140-159; diastolic (DP) = 90-99), G2 (60 patients, SP $\geq$ 160; DP $\geq$ 100) and 35 control subjects. All groups were studied with tests for exploring attention (Sustained and Executive Attention), short-term memory (Sternberg and Visual Search Tests) and the functional state of frontal cortex (Stroop [ST] and Wisconsin Sorting Card Tests [WSCT]). Patients showed less right answers, more wrong responses, more lack of answers and more delayed reaction times than controls in all attention, short-term memory and in ST, and completed fewer categories and had more errors in WSCT. It is concluded that HBP produces early cognitive abnormalities in asymptomatic stages, leading to functional cortical dysfunction mainly in frontal lobes, probably linked to chronic cerebral hypoperfusion.

KEY WORDS: Attention disorders. Cerebral hypoperfusion. Cognitive disorders. Executive functions. High blood pressure. Working memory.

ALTERACIONES COGNITIVAS EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL NO COMPLICADA.

INTRODUCCIÓN

Ya es conocido que el deterioro cognitivo es una consecuencia de las alteraciones cardiovasculares. La Hipertensión Arterial (HTA) puede ser causa de alteraciones cognitivas no sólo porque incrementa las complicaciones cardiovasculares en general, sino porque causa hipertrofia y remodelamiento de la pared vascular, promoviendo la arteriosclerosis en las arterias y la lipohialinosis en las arteriolas penetrantes con la consecuente reducción del Flujo Sanguíneo Cerebral (FSC) y la disfunción neuronal derivada de ello. [1] En estudios longitudinales y transversales se ha encontrado la correlación entre Hipertensión Arterial y alteraciones cognitivas [2,3]. Es notable que en los estudios longitudinales los sujetos hipertensos tienen más trastornos del procesamiento cognitivo y valores más bajos en las escalas de evaluación, independientemente de la incidencia de Accidentes Cerebro Vasculares (ACV) isquémicos [4, 6], siendo el trastorno cognitivo más marcado en los individuos que no usan tratamiento antihipertensivo [4]. Se ha descrito que la HTA es un factor de riesgo para la declinación cognitiva y para la demencia, especialmente la enfermedad de Alzheimer (EA) [5], posiblemente por el

estado de vulnerabilidad causado por la enfermedad cerebrovascular, aunque son desconocidos los factores que predisponen a individuos hipertensos a desarrollar EA. Estudios con Tomografía de Emisión de Positrones (PET) en hipertensos cognitivamente normales, mostraron un patrón reducido de Flujo Sanguíneo Cerebral y mecanismos compensatorios vasculares [7,8]. En otros estudios con PET los hipertensos mostraron reducción del metabolismo en el striatum y el tálamo [9]. Estudios longitudinales han demostrado que un grupo de pacientes que ya presentaban elevación de la presión arterial diastólica a los 50 años, 20 años después tenían dificultades en la ejecución de habilidades cognitivas [6] aún cuando se excluyeran a los sujetos que tuvieron eventos isquémicos cerebrales. El riesgo de presentar alteraciones cognitivas es 1.29 veces mayor por cada 10 mm Hg de incremento de la presión arterial diastólica (PAD), independientemente de otras variables examinadas [10]. Por la naturaleza epidemiológica de estos estudios se abren diferentes interrogantes acerca de los mecanismos fisiopatológicos que producen estas alteraciones neuroconductuales. Se han planteado numerosas posibilidades que incluyen alteraciones de la perfusión cerebral, trastornos del metabolismo neuronal, infartos cerebrales y lesiones difusas de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales [11]. En hipertensos de moderados a severos, el aporte de oxígeno está disminuido y hay una alta prevalencia de alargamiento del tamaño ventricular y de lesiones de sustancia blanca de origen vascular [18-20]. Otros estudios más recientes que involucran el uso de Resonancia Magnética, señalan la relación entre leucoaraiosis, lagunas, hiperintensidades periventriculares y alteraciones cognitivas [15-17]. La presencia de áreas de hiperintensidad en la sustancia blanca en ancianos se relaciona con elevación de la presión arterial media y con pobre desempeño en tareas cognitivas que estudian la velocidad de procesos mentales complejos [11, 18, 19]. Todos estos estudios sugieren que puede haber cambios subclínicos en la morfología cerebral y trastornos cognitivos en pacientes con elevación de la presión arterial sistólica (PAS). [4] Las alteraciones cognitivas encontradas en los pacientes hipertensos parecen estar relacionadas tanto con la hipertensión arterial sistólica como diastólica [20] sin que se hayan desarrollado escalas específicas para la evaluación de estos cambios en pacientes con HTA. El tratamiento antihipertensivo ha mostrado una relación polémica con la mejoría o no de las alteraciones cognitivas en estos pacientes [6, 21,22]. Teniendo en cuenta lo anterior, nos propusimos como objetivo de este trabajo, evaluar la presencia o no de alteraciones en el procesamiento cognitivo de información en pacientes hipertensos que no presentaran complicaciones clínicas somáticas ni elementos clínicos que sugirieran la presencia de una encefalopatía vascular hipertensiva crónica.

SUJETOS Y MÉTODOS

Se estudiaron 84 pacientes con HTA, que fueron clasificados por el servicio de Medicina Interna en dos grupos, de acuerdo con las normas del VII Reporte del Comité Conjunto Nacional sobre la Prevención, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial [23], en grupo 1 (PAS=140-159 y PAD=90-99) n=24 pacientes, (14 mujeres, edad promedio 49 ± 4 años) y grupo 2 (PAS $\geq$ 160 y PAD $\geq$ 100) n=60 pacientes, (31 mujeres, edad promedio 50 ± 6 años). Los criterios de inclusión en el estudio fueron los siguientes:

1. No tener elementos clínicos sugestivos de una Encefalopatía Vascular Hipertensiva aguda ni crónica.
2. No haber sido nunca paciente de un servicio de Neurología y/o Psiquiatría.

3. No tomar medicamentos anticonvulsivantes ni que afecten al Sistema Nervioso.
4. No tener una enfermedad sistémica diferente de la HTA.
5. No haber tenido fracturas de cráneo ni conmoción cerebral.
6. No estar embarazada o lactando.
7. No ser drogadicto ni alcohólico.

Además, se estudió un grupo de sujetos funcionalmente sanos ($n=35$) (17 mujeres), con una edad promedio de 47 ± 9 años. Los sujetos controles no presentaron antecedentes de enfermedades sistémicas, neurológicas ni psiquiátricas, intervenciones neuroquirúrgicas, traumatismos craneoencefálicos ni antecedentes de dependencia a drogas y alcohol y realizaron las mismas pruebas que los pacientes. Ninguna mujer estuvo menstruando o embarazada en el momento de realizarse el estudio. Todos los sujetos de este estudio tenían, al menos, octavo grado de escolaridad. El día en que se aplicaron las pruebas neurocognitivas de este trabajo, también se hizo el registro del Electroencefalograma Digital y de los Potenciales Evocados Cognitivos (P300) visual y auditivo, cuyos resultados fueron publicados [24, 25]. Las características del examen físico y exámenes de laboratorio de los sujetos son las descritas en estos artículos.

Pruebas de Atención:

Se aplicaron dos estudios de atención en forma automatizada, uno para estudiar la Atención Mantenido o Continua [26] y otra prueba para evaluar la Atención Ejecutiva o Dividida. [27, 28]. En la prueba de Atención Mantenido se presentaron letras aisladas en la pantalla del monitor y el paciente debía presionar una tecla cuando aparecía la letra A. Se midió el número de respuestas correctas e incorrectas, la ausencia de respuestas y el tiempo de reacción. En un segundo tiempo se instruyó al paciente para que presionara la misma tecla cuando apareciera la letra A sólo si ésta estaba precedida por la letra S y se midieron los mismos parámetros. En cada caso se aplicaron 50 estímulos. En el test de Atención Dividida se presentó en la pantalla un rectángulo que en el centro tenía cinco letras (estímulo primario). El paciente debía presionar la tecla INS si una de estas letras era una vocal. En las esquinas del rectángulo se presentaron números (estímulo secundario) con 100 ms de diferencia y el paciente debía presionar la tecla ALT si uno de los números era par. Ambos estímulos se mantuvieron al mismo tiempo en la pantalla por 2 seg. Se podían dar todas las combinaciones posibles de respuestas. Se midieron para ambos estímulos el tiempo de reacción, el número de respuestas correctas e incorrectas y la ausencia de respuestas. Fueron aplicados 40 estímulos de cada tipo.

Pruebas de Memoria:

Se aplicó el test de Exploración en Memoria de Sternberg [29] que consistió en ir presentando en el centro de la pantalla grupos de letras decolor blanco, una a una. Los grupos podían tener entre dos y 6 letras. Posteriormente se presentó una letra amarilla y el sujeto debía decidir si ésta estaba en el grupo anterior, oprimiendo la tecla INS si estaba y la tecla ALT si no estaba. Cada letra se mantuvo un segundo en la pantalla con un intervalo interestímulos de 800 ms. Se presentaron un total de 15 grupos de letras con un intervalo entre los grupos de ensayo de 1500 ms. En la Prueba de Exploración Visual [30] se le presentó al sujeto una letra en el centro de la pantalla y luego un conjunto de letras (de 2 a 6 letras) dispuestas en forma vertical en el que el sujeto debió definir si la letra presentada antes pertenecía o no a este conjunto. La letra inicial y el conjunto de letras se mantuvieron un segundo en la pantalla, con un intervalo interestímulos

de un segundo y un intervalo entre ensayos de 1500 ms. En la prueba se presentaron un total de 15 ensayos.

Prueba de Interferencia de Colores y Palabras (Stroop). [31].

En la primera parte de esta prueba se presentaron en forma aleatoria las palabras ROJO, AZUL y VERDE con las letras pintadas en estos colores, pero sin que necesariamente coincidieran el color de las letras y el nombre de la palabra. El paciente debía responder al significado de la palabra con las teclas → (ROJO), ↑ (AZUL), y ← (VERDE). En la segunda parte de esta prueba el sujeto debía presionar las mismas teclas, pero para el color de que estaban pintadas las palabras y no por su significado. En ambas partes se aplicaron 24 estímulos de 1000 ms de duración, con un intervalo interestímulos de 800 ms y se midió el número de respuestas correctas, el de respuestas incorrectas, el de ausencias de respuestas y el tiempo de reacción.

Prueba de Clasificación de Cartas de Wisconsin [32, 33].

Se le presentó a los sujetos un grupo de cartas que debían ser clasificadas una a una en cuatro categorías o clases predeterminadas, pero cuyo criterio de clasificación se modificaba cada cierto número de ensayos sin previa comunicación al sujeto. Los atributos de clasificación fueron:

1. Color de las figuras: Rojo, verde, amarillo y azul.
2. Forma o tipo de figura: Triángulo, estrella, cruz y círculo.
3. Número de figuras: Desde 1 a 4 figuras.

En cada ensayo el paciente debía asignar la carta correspondiente, que se presentaba en la parte inferior de la pantalla a una de las cuatro cartas colocadas en la parte superior según su criterio clasificatorio. Inmediatamente le salía un letrero de CORRECTO o INCORRECTO y se le presentaba otra carta. El criterio de clasificación se variaba automáticamente cada 10 selecciones. Se presentaba un total de 128 cartas. Entre la respuesta y la presentación de la próxima carta había un intervalo de 500 ms. Se mostró el número de categorías que el sujeto pudo completar, el número de errores perseverativos, el número total de errores y el número de errores para mantener un criterio dado (si después de 5 respuestas correctas en una categoría el sujeto cometía un error). En todas las pruebas se hicieron ensayos previos con pacientes y controles para verificar que comprendían lo que se requería de ellos. En todos los sujetos se obtuvo el consentimiento para la realización de las pruebas. A todos los sujetos, pacientes y controles, se les aplicó el Mini Mental State Examination (MMSE) [34], el cual fue normal en todos los casos (rango entre 28 y 30 puntos).

Para el estudio de los pacientes y de los sujetos controles se utilizó un Sistema de Diagnóstico Cognitivo Automatizado incorporado al Polígrafo Digital marca NEURONIC, modelo MEDICID 4 Plus que permite realizar todas las técnicas de estudio descritas. Para el procesamiento estadístico de los resultados se utilizó el Sistema Sigma Plot 8.0 para Windows®. El número de respuestas correctas, incorrectas, ausencias de respuestas, tiempos de reacción, errores perseverativos, errores totales y errores para mantener un criterio se analizaron con el test t de Student. Para evaluar las categorías obtenidas en el test de Clasificación de Cartas de Wisconsin se utilizó el test de Chi Cuadrado. El nivel de significación estadística se tomó para un valor de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

En la prueba de Atención Mantenido se observó que los pacientes de ambos grupos tuvieron más respuestas incorrectas y ausencias de respuestas y menos respuestas correctas que los controles, en los dos niveles de ejecución de esta prueba (Figura 1a). Resultados semejantes se obtuvieron en el test de Atención Dividida en la comparación entre los pacientes y los sujetos sanos (Figura 1b).

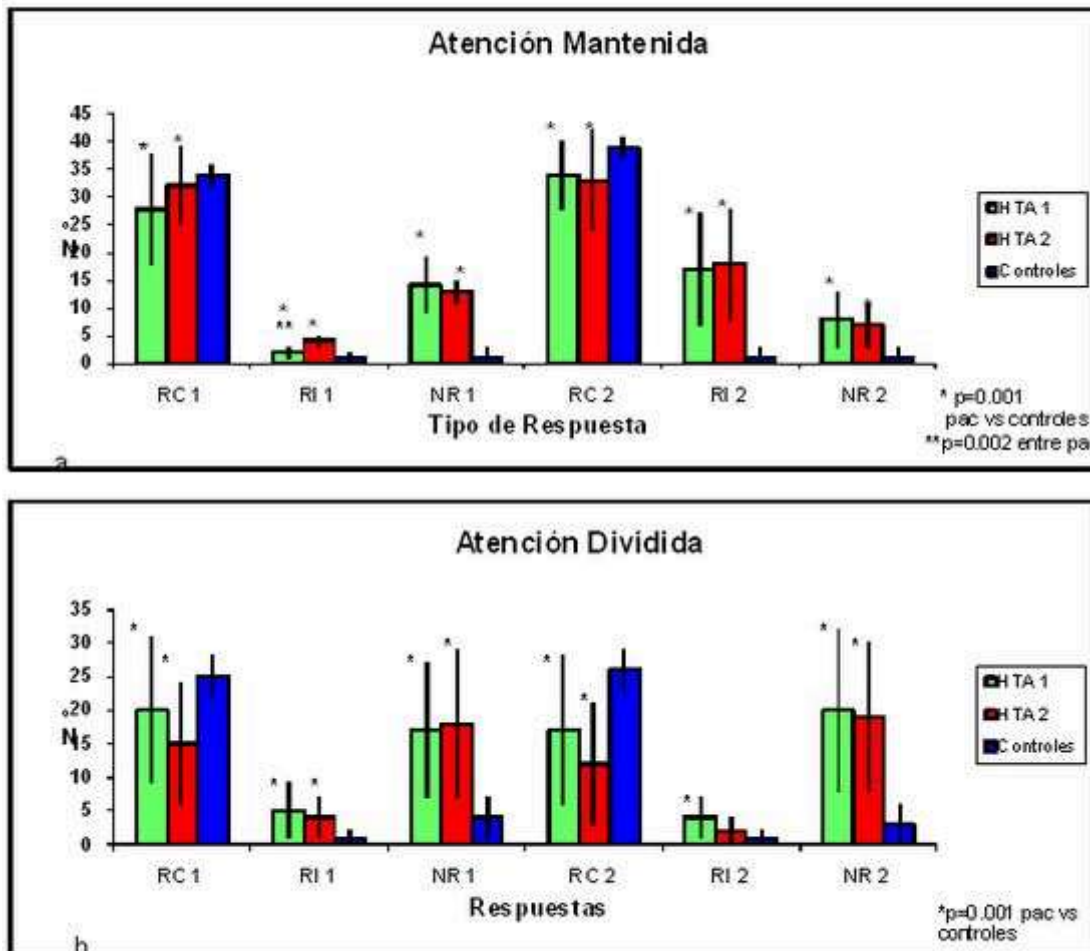


Figura 1

Figura 1: Pruebas de Atención. Tipos de respuestas: a) Atención Mantenido, b) Atención Dividida. RC respuestas correctas, RI respuestas incorrectas, NR ausencias de respuestas. 1 y 2 son las dos partes de cada prueba. * $p \leq 0.01$ pacientes vs controles, ** $p \leq$ entre pacientes

Los tiempos de reacción en ambas pruebas de atención presentaron diferencias entre controles e hipertensos, más notables para el test de Atención Dividida, con tiempos de reacción más prolongados en los pacientes que en los controles y en forma más acentuada en los pacientes

del grupo 2 que en los del grupo 1 (Figura 2).

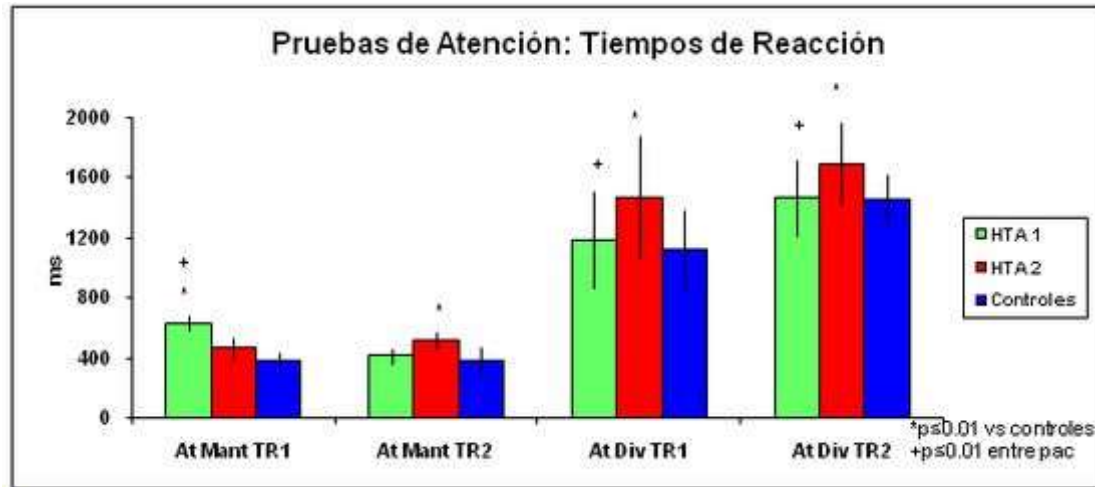


Figura 2: Pruebas de Atención. Tiempos de Reacción. *p≤0.01 pacientes vs controles, +p≤0.01 entre pacientes

En el test de Exploración en Memoria (Sternberg) los pacientes de los dos grupos tuvieron menos respuestas correctas y más ausencias de respuestas que los controles (Figura 3a). No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes. En la prueba de Exploración Visual los pacientes también presentaron menos respuestas correctas y más ausencias de respuestas que los controles. Los pacientes del grupo 1 tuvieron más respuestas incorrectas que los controles (Figura 3a). También encontramos diferencias significativas en los Tiempos de Reacción (TR): en el test de Sternberg los pacientes del grupo 2 tuvieron un TR más prolongado que los del grupo 1 y que los controles, mientras que en el test de Exploración Visual, cada grupo de pacientes tuvo un TR mayor que el de los controles y además los pacientes del grupo 2 tuvieron TR más

prolongados que los del grupo 1. (Figura 3b)

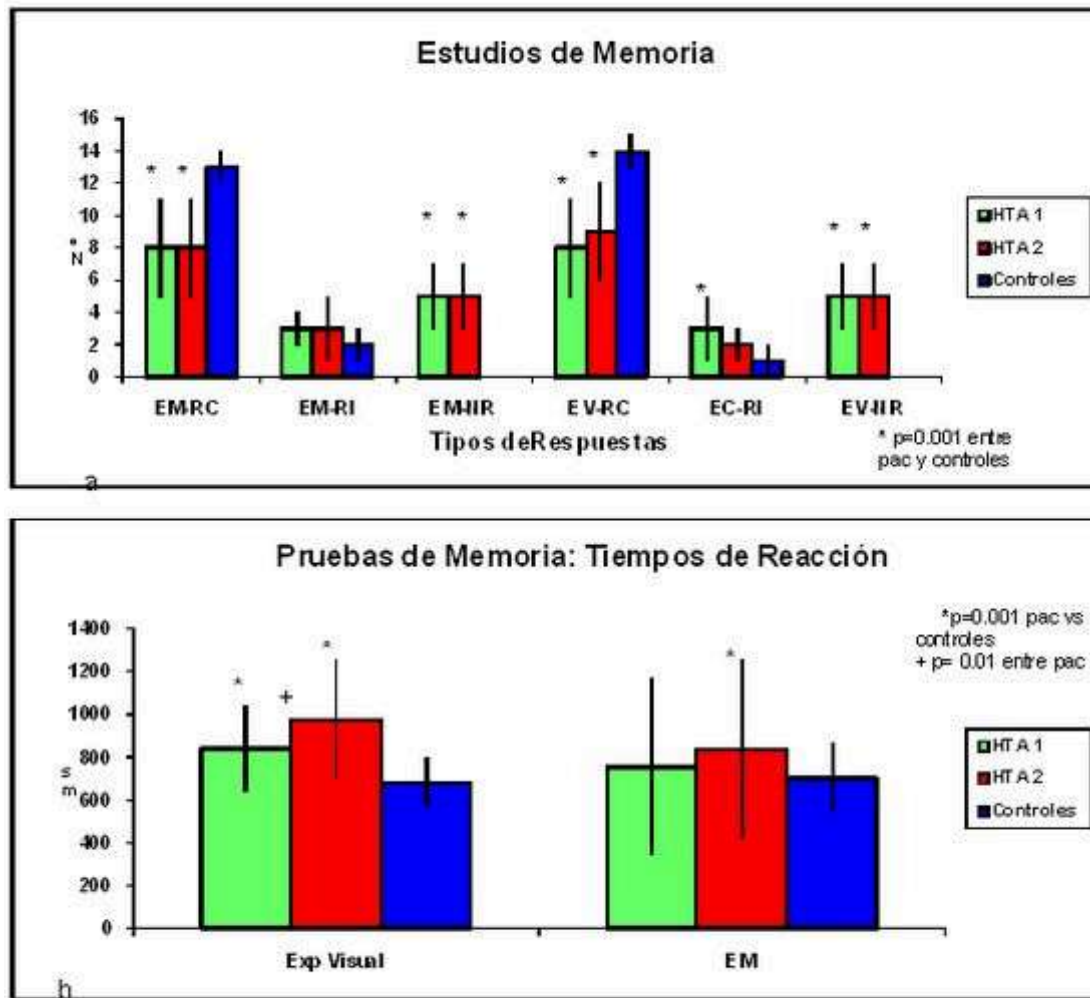


Figura 3

Figura 3: Estudios de Memoria: a) Tipos de respuestas, RC respuestas correctas, RI respuestas incorrectas, NR ausencias de respuestas, EM Exploración en Memoria (Sternberg), EV Exploración Visual. b) Tiempos de Reacción. * $p \leq 0.01$ pac vs controles, + $p \leq 0.01$ entre pacientes

En el test de Interferencia de Colores y Palabras (Stroop), los hipertensos tuvieron menos respuestas correctas y más ausencias de respuestas que los controles en la primera parte de esta prueba, mientras que no hubo diferencias significativas en el número de respuestas incorrectas entre los grupos. En cambio, en la segunda parte del test se encontraron resultados análogos a los de la primera, salvo que el número de respuestas erróneas fue significativamente mayor que

en los controles. (Figura 4a).

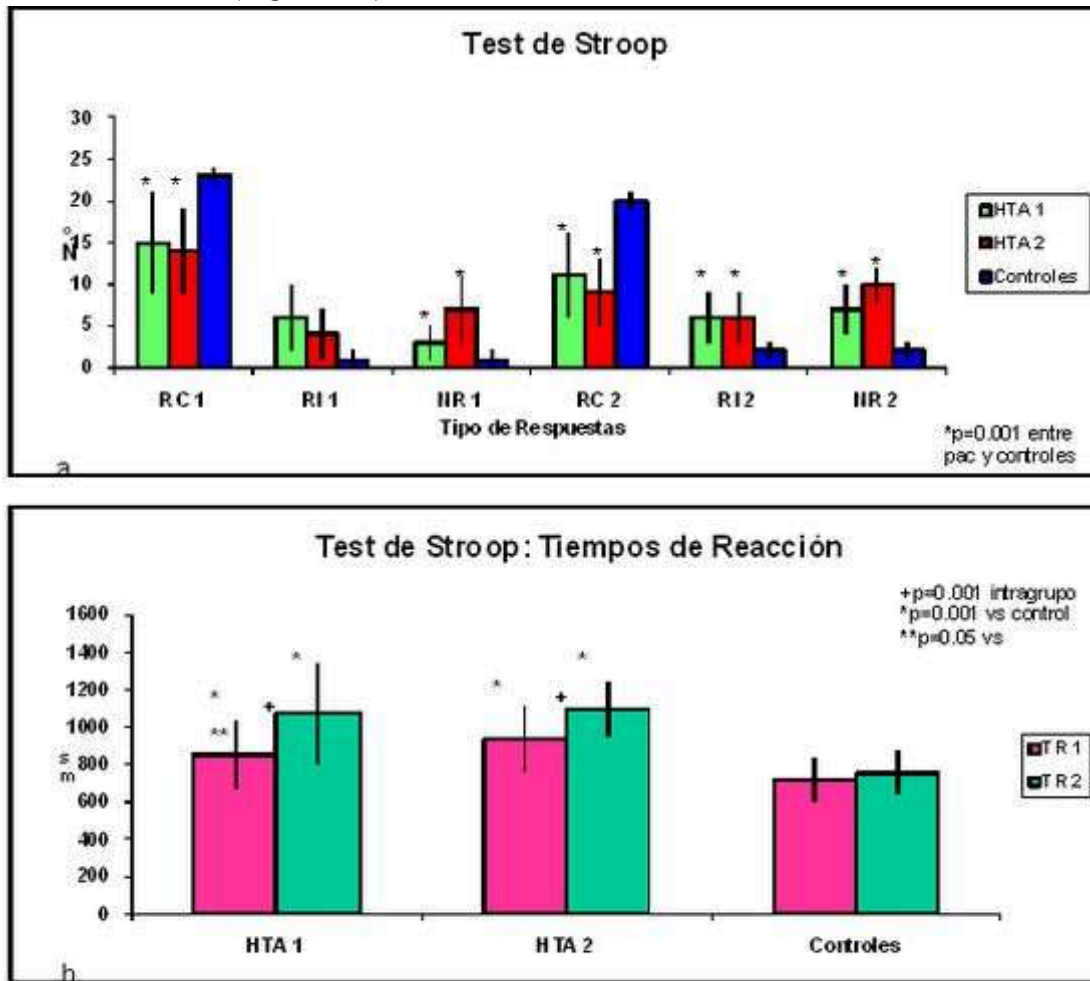


Figura 4

Figura 4: Test de Stroop. a) Tipos de respuestas, RC respuestas correctas, RI respuestas incorrectas, NR ausencias de respuestas, 1 y 2 las dos partes de la prueba. b) Tiempos de Reacción. * $p \leq 0.001$ pacientes vs controles, ** $p \leq 0.05$ entre pacientes, + $p \leq 0.001$ intragrupo

Los Tiempos de Reacción (TR) de los pacientes en las dos partes de esta prueba estuvieron prolongados en comparación con los controles. Los hipertensos del grupo 2 tuvieron TR más demorados que los del grupo 1. Los controles no presentaron diferencias significativas entre sus TR en las dos partes de esta prueba, si embargo, los pacientes, sí tuvieron un TR más prolongado en la segunda parte del test de Stroop que en la primera (Figura 4b). En el test de Clasificación de Cartas de Wisconsin los pacientes tuvieron más errores totales en su ejecución y más errores para mantener un criterio dado que los controles. Los hipertensos del grupo 1 cometieron menos

errores que los del grupo 2 (Figura 5).

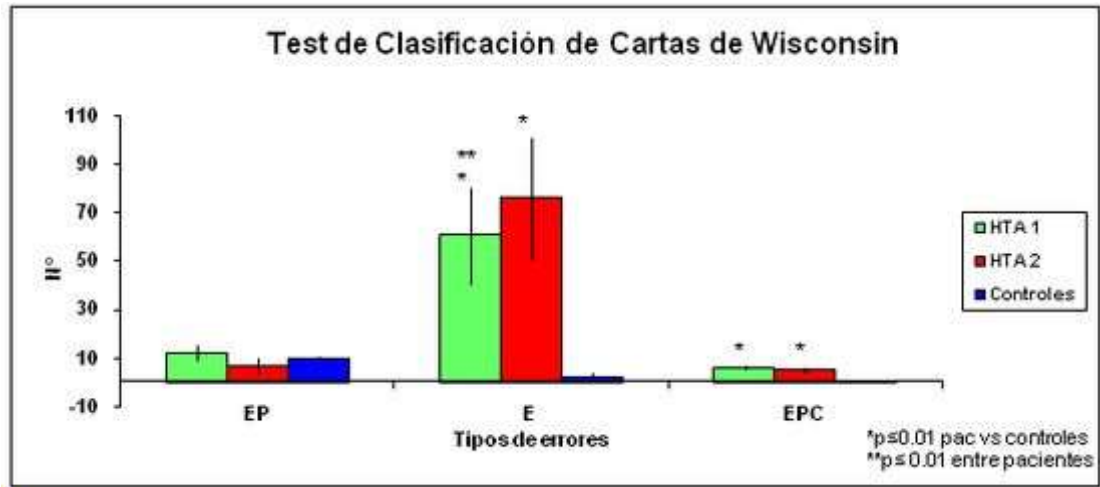


Figura 5: Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin. Tipos de errores. EP errores perseverativos, E total de errores, EPC errores para conservar un criterio.*p≤0.01 pacientes vs controles, **p≤0.01 entre pacientes.

Tabla 1: Nivel de significación estadística en las pruebas aplicadas.

Test de Atención Mantenido						
	RC1	RI1	NR1	RC2	RI2	NR2
HTA1 vs C	1×10^{-5}	2×10^{-4}	2×10^{-5}	4×10^{-5}	5×10^{-5}	2×10^{-5}
HTA2 vs C	5×10^{-6}	8×10^{-3}	4×10^{-5}	1×10^{-3}	4×10^{-5}	1×10^{-3}
HTA1 vs 2	NS	2×10^{-3}	NS	NS	NS	NS
Test de Atención Dividida						
	RC1	RI1	NR1	RC2	RI2	NR2
HTA1 vs C	1×10^{-2}	1×10^{-3}	2×10^{-5}	2×10^{-5}	5×10^{-2}	1×10^{-9}
HTA2 vs C	7×10^{-6}	2×10^{-4}	1×10^{-9}	1×10^{-2}	NS	1×10^{-9}
HTA1 vs 2	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Test de Stroop						
	RC1	RI1	NR1	RC2	RI2	NR2
HTA1 vs C	1×10^{-2}	NS	8×10^{-3}	8×10^{-3}	1×10^{-2}	5×10^{-2}
HTA2 vs C	1×10^{-2}	NS	1×10^{-2}	1×10^{-3}	1×10^{-2}	1×10^{-3}
HTA1 vs 2	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Exploración en Memoria			Exploración Visual			
	RC	RI	NR	RC	RI	NR
HTA1 vs C	2×10^{-8}	NS	3×10^{-6}	3×10^{-9}	6×10^{-3}	5×10^{-6}
HTA2 vs C	3×10^{-9}	1×10^{-2}	1×10^{-5}	7×10^{-7}	NS	2×10^{-6}
HTA1 vs 2	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Respuestas correctas (RC), respuestas incorrectas (RI), ausencias de respuesta (NR) en las dos partes de cada prueba. HTA1 pacientes hipertensos del grupo 1, HTA2, pacientes hipertensos del grupo 2, C controles.

En el análisis de las categorías se encontró que los pacientes del grupo 2 tuvieron mayor número de sujetos con menos categorías que los del grupo 1. Los pacientes mostraron un número menor de categorías funcionales que los controles (Tabla 2)

Tabla 2: Categorías funcionales en el test de Clasificación de Cartas de Wisconsin

	Sujetos		
Categorías	HTA1	HTA2	Controles
0-2	42 % ¹	75 %	0
3-5	48 % ¹	25 %	0
6	0	0	100% ²

1: $p \leq 0.05$ HTA1 vs HTA2

2: $p \leq 0.01$ Pacientes vs Controles.

DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos, los pacientes hipertensos de este estudio, presentaron numerosas alteraciones cognitivas que sugieren que tienen signos de disfunción en diferentes áreas de los hemisferios cerebrales. Estos resultados son particularmente significativos porque clínicamente los pacientes no referían síntomas y el MMSE fue normal en todos los casos; aún cuando la rigurosidad para evaluar cognitivamente a un paciente con este test no sea importante, sí es una prueba de amplia utilización en la práctica clínica para el despistaje de demencia y alteraciones cognitivas severas. En las pruebas de atención (Mantenida y Dividida) los pacientes no sólo tuvieron menos respuestas correctas y más errores, sino que en forma muy significativa dejaban de responder a las pruebas (ausencias de respuestas o no respuestas). Luego no nos cabe duda de que la capacidad de atención de los hipertensos está disminuida, no sólo en forma sostenida, sino cuando deben ejecutar tareas duales. Este patrón de ejecución lo encontramos también en el test de Sternberg (Exploración en Memoria), en el de Exploración Visual y en el test de Stroop. El hallazgo de un número elevado de ausencias de respuestas en las pruebas de memoria, atención y Stroop puede estar asociado con alteraciones funcionales prefrontales y del cíngulo anterior. Ya se ha descrito que el córtex cingular anterior media en la iniciación de las acciones, en la intencionalidad de las respuestas y en la focalización de la atención [35]. Otro aspecto que llama la atención es el retardo en los tiempos de reacción en las respuestas de los pacientes, incluyendo el incremento que se produjo en la segunda parte del test de Stroop, lo cual no se presenta en los sujetos sanos que continúan contestando a la misma velocidad que en la primera parte de esta prueba. Cuando se analiza qué regiones cerebrales están involucradas en la realización de estas pruebas y que han servido de base para estructurar muchas hipótesis y teorías sobre los mecanismos de la atención, la memoria y las funciones ejecutivas, está establecido que la corteza de los lóbulos frontales es una estructura clave en el procesamiento de estas funciones, principalmente la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza orbital lateral y medial y la corteza cingulada anterior [35]. Al mismo tiempo, el pobre nivel de ejecución en el test de Clasificación de Cartas de Wisconsin con un número elevado de errores en los pacientes, sugiere que hay alteraciones funcionales tanto frontales como no frontales [36, 37]. Las alteraciones de la atención en estos pacientes parecen ser particularmente importantes y pueden afectar su funcionamiento cognitivo en general. Los estímulos sensoriales que interfieren con la ejecución de una tarea son inhibidos por la corteza fronto-orbitaria que ejerce un control sobre la atención sensorial. Las lesiones fronto-orbitarias se traducen en una distractibilidad anormal y en hiperreactividad a los estímulos sensoriales. La focalización de la atención requiere del efecto inhibitorio permanente de la corteza orbital y es imprescindible para cualquier actuación voluntaria dirigida a un fin. También se ha planteado que el sustrato neural del control inhibitorio reside en las áreas mediales y orbitales de la corteza prefrontal [38]. El efecto inhibitorio orbito-medial tiene la función de suprimir las aferencias internas y externas que pueden interferir en la conducta, en el habla o en la cognición. En el caso de la Atención Dividida la corteza prefrontal interviene en la capacidad de mantener objetivos en la mente y al mismo tiempo procesar subobjetivos secundarios [39, 40]. Según estos autores la ejecución de tareas duales involucra selectivamente a la corteza prefrontal dorsolateral de ambos hemisferios, a la circunvolución frontal medial y a la corteza parietal. Los pacientes hipertensos tienen comprometidas las funciones ejecutivas, y los trastornos en la atención pueden ser uno de los

factores más importantes en estos hallazgos. Hay investigadores [41] que han planteado que la atención es la piedra angular del control de las funciones ejecutivas y proponen que los diferentes componentes atencionales están asociados a distintas áreas de los lóbulos frontales. Mantenimiento (frontal derecho), concentración (porción frontal de la circunvolución cingulada), supresión (región prefrontal dorso-lateral), alternancia (región prefrontal dorso-lateral y frontal medial), preparación (prefrontal dorso-lateral), atención dividida (parte anterior de la circunvolución cingulada y región órbita frontal) y programación (región prefrontal dorso-lateral). También se han descrito circuitos córtico-subcorticales asociados a estas funciones [42]:

a) Corteza prefrontal dorsolateral → núcleo caudado → globo pálido (lateral-dorsomedial) → tálamo → corteza prefrontal dorsolateral.

b) Corteza orbital lateral → núcleo caudado → globo pálido (medial-dorsomedial) → tálamo → corteza orbital lateral.

c) Corteza cingulada anterior → núcleo *accumbens* → globo pálido (rostromedial) → tálamo → corteza cingulada anterior.

En el análisis de las características electroencefalográficas de estos pacientes, encontramos alteraciones corticales globales, pero principalmente en las regiones frontales y relacionamos las alteraciones con la hipoperfusión cerebral producida por la Hipertensión Arterial (HTA) que fue más notable para las áreas irrigadas por la arteria cerebral anterior (ACA) y en segundo lugar por la arteria cerebral media (ACM) [24]. La ACA irriga la corteza fronto-orbitaria, la corteza cingulada anterior y la mayor parte de la corteza prefrontal. En ésta última se da la característica anatómica de que áreas como la circunvolución frontal medial es irrigada por las ramas distales de las ACA y ACM, lo cual la hace particularmente vulnerable a la hipoperfusión producida por el stress de pared de las arteriolas cerebrales en condiciones de elevación de la presión arterial. [43] El paciente hipertenso es particularmente proclive a tener áreas corticales cerebrales disfuncionales por hipoperfusión. Se han estudiado pacientes hipertensos aparentemente sin trastornos cognitivos (según MMSE y test de Dígitos) y se han encontrado áreas de hipoperfusión que incluyen la región anterior de la circunvolución cingulada de los dos hemisferios con extensión a la región subcallosa, la región cingulada posterior izquierda, el precuneus, las circunvoluciones frontales lateral inferior y superior, la parietal inferior, fronto-orbitaria izquierda, temporal superior y media izquierda, hipocampo izquierdo, putamen bilateral y *globus pallidus* [44]. Estos resultados sugieren que la HTA puede alterar el Flujo Sanguíneo Cerebral (FSC) en las áreas distales de las ramas arteriolas terminales y de las arterias perforantes inclusive en áreas subcorticales como el *striatum*. Otros estudios en hipertensos sin dificultades cognitivas han demostrado que la respuesta vasodilatadora (que fisiológicamente se produce en todas las áreas ya mencionadas ante estímulos que requieran un procesamiento cognitivo) no se produce y por el contrario, presentan un patrón de FSC reducido en comparación con sujetos sanos no hipertensos [44]. En un estudio longitudinal de siete años en pacientes hipertensos normales en el plano cognitivo se encontró una reducción progresiva en el tiempo del FSC en la corteza prefrontal medial e inferior, en la corteza cingulada anterior y en la corteza ténpo-occipital [45]. En estos pacientes ya se reportó [25] retardo de las latencias de la onda P300 tanto auditiva como visual, lo cual se incrementó con el agravamiento de las cifras de presión arterial. Fue notable la ausencia de respuesta evocada cortical en estos pacientes en forma predominante en las regiones fronto-polares (Fp1 y Fp), frontales inferiores (F7 y F8) y línea media anterior (Fz). Como ya se discutió en otro estudio sobre estos pacientes, estas derivaciones están en áreas

irrigadas por la ACA que parece estar sometida a un marcado stress de pared por sus características anatómicas de curvatura sobre el Cuerpo Calloso, lo cual se agrava por la hipoperfusión que se produce asociada a la elevación de las cifras de presión arterial por los mecanismos de autorregulación de la presión hidrostática intracapilar, que incrementan a su vez la contracción de la musculatura lisa de la pared arteriolar. A largo plazo esto favorece la rigidez de las paredes de las arterias, el engrosamiento de las mismas y los mecanismos de aterogénesis en las áreas de mayor turbulencia hemodinámica como es en la emergencia de las arterias perforantes y las áreas de curvatura. También habíamos planteado que las alteraciones de la actividad eléctrica cerebral espontánea de estos pacientes parecían comprometer principalmente a la corteza de los surcos, la cual tiene una irrigación menor que la corteza de la convexidad de las circunvoluciones, y por tanto es más sensible a la hipoperfusión.[24]. Muchos estudios con RMNf en humanos, sobre la memoria de trabajo, se han enfocado en las áreas de la corteza dorsolateral frontal, en el área 46 de Brodmann, porque el área de procesamiento principal de la memoria de trabajo (MT) en el mono está aproximadamente en esta misma área [46]. En estos animales, esta área se activa en tareas que exploran la memoria de trabajo y que involucran diferentes tipos de información, tanto verbal como visual [46]. Sin embargo, en humanos, estudios detallados y minuciosos que exploran diferentes áreas de la corteza frontal, señalan que no es el área 46 de Brodmann la que está involucrada en la coordinación de la MT sino la corteza del surco frontal superior de ambos hemisferios [46] y la actividad de otras áreas de la corteza frontal es sólo de carácter más transitorio, principalmente en la región del surco precentral, justo por detrás del surco frontal superior. En el caso particular de la MT relacionada con el reconocimiento de caras, la corteza frontal de la parte medial e inferior de la corteza frontal dorso lateral del hemisferio izquierdo es la más activada [46], pero esta lateralización no se ha descrito en otros tipos de paradigmas cognitivos. En estudios donde se explora la MT al mismo tiempo que se hace Tomografía de Emisión de Positrones (PET) [47] se encontró una marcada participación de la corteza del surco frontal superior de ambos hemisferios, de la corteza prefrontal ventro-lateral y del precuneus. Si como habíamos planteado [24] la corteza de los surcos tiene mayor riesgo de estar hipoperfundida, estas áreas pudieran estar más comprometidas afectándose la memoria de trabajo. También en estos pacientes describimos que las alteraciones electroencefalográficas cuali y cuantitativas predominaban en el hemisferio izquierdo y esto puede relacionarse con la pobre ejecución en el Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin, donde se ha descrito que se produce una lateralización izquierda del Flujo Sanguíneo Cerebral durante su ejecución [48], sabiendo que el FSC se incrementa en las regiones de mayor actividad celular. Todo esto traería como consecuencia que en etapas aparentemente asintomáticas desde el punto de vista neurológico, los pacientes hipertensos ya presenten signos de compromiso de las funciones cognitivas, principalmente las que involucran a las regiones frontales. Como una región puede estar involucrada en distintos aspectos del funcionamiento ejecutivo en diferentes instantes de tiempo [49], la disfunción frontal puede afectar varias funciones. Se ha reportado que la reducción de la presión arterial sistólica en 7 mm de Hg y de la presión arterial diastólica en 3.2 mm de Hg, por un período de 3.9 años, reduce a la mitad la incidencia de demencia [50], lo que indica el efecto preventivo del control de la HTA sobre las alteraciones cognitivas. Por tanto, sería recomendable que dentro del esquema de evaluación de los pacientes con hipertensión arterial, se estudiaran sus capacidades cognitivas, de forma tal que se pudieran trazar estrategias de tratamiento rehabilitatorio neurocognitivo, además de lo clásicamente ya establecido de la terapia antihipertensiva.

Este trabajo ha sido financiado por el Proyecto de Grupo N° 09.11.5494.2004 del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH) y por el Proyecto S1-97000758 del FONACIT.

REFERENCIAS

1. Weiyang D, Lopez OL, Owen T, Carmichael JT, Becker LH, Kuller H, Michael G. Abnormal Regional Cerebral Blood Flow in Cognitively Normal Elderly Subjects With Hypertension. *Stroke* 2008; 39: 349-354
2. Stewart R, Russ C, Richards M, Brayne C, Lovestone S, Mann A. Apolipoprotein E genotype, vascular risk and early cognitive impairment in an African Caribbean population. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12: 251-256.
3. Hebert LE, Scherr PA, Bennett DA, Bienias JL, Wilson RS, Morris MC, et al. Blood pressure and late-life cognitive function change: a biracial longitudinal population study. *Neurology* 2004; 62: 2021-2024.
4. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; 31:780-786.
5. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment. *Neurology* 2001; 56: 1683-1689.
6. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik R. The association between mid-life blood pressure levels and late life cognitive function: the Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274:1846-1851.
7. Jennings JR, Muldoon MF, Ryan CM, Mintun MA, Meltzer C, Townsend D, et al. Cerebral blood flow in hypertensive patients: an initial report of reduced and compensatory blood flow responses during performance of two cognitive tasks. *Hypertension* 1998; 31:1216-1222.
8. Jennings JR, Muldoon MF, Ryan C, Price JC, Greer P, Sutton-Tyrrell K, et al. Reduced cerebral blood flow response and compensation among patients with untreated hypertension. *Neurology* 2005; 64:1358-1365.
9. Fujishima S, Imaizumi T, Abe I, Takeshita A, Fujishima M. Effects of intra-arterial infusion of insulin on forearm vasoreactivity in hypertensive humans. *Hypertens Res* 1995; 18: 327-333.
10. Cacciatore, G.; Abete, P.; Ferrara, N. The Role of Blood Pressure in Cognitive Impairment in an Elderly Population. *J. of Hypertens* 1997; 15: 135-142.
11. Breteler M, van Swieten J, Bots M. Cerebral White Matter Lesions, Vascular Risk. Factors, and Cognitive Function in a Population Based Study: The Rotterdam Study. *Neurol* 1994; 44: 1246-1252.

12. Fujishima M, Obayashi S, Fujii K, Mori S. Cerebral blood flow and brain function in hypertension. *Hypertens. Res* 1995; 18: 111-117.
13. De Carli C, Murphy DGM, Tranh M, Grady CL, Haxby JV, Gillette JA, et al. The effect of white matter hyperintensity volume on brain structure, cognitive performance, and cerebral metabolism of glucose in 51 healthy adults. *Neurology* 1995; 45: 2077-2084.
14. Schmidt R, Fazekas F, Koch M, Kapeller P, Augustin M, Offenbacher H, et al. Magnetic resonance imaging cerebral abnormalities and neuropsychologic test performance in elderly hypertensive subjects: a case-control study. *Arch. Neurol* 1995; 52: 905-910.
15. Ogata J, Masuda J, Yutani C, Sawada T, Yamaguchi T. Is hypertension a cause of dementia in the elderly?. A clinico-pathological study. *Hypertens Res* 1994; 17 (suppl): s97-s101.
16. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Silent cerebrovascular disease and ambulatory blood pressure in the elderly. *Hypertens Res* 1994; 17(suppl):s55-s58.
17. Kawamoto A, Shimada K, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Factors associated with silent multiple lacunar lesions on magnetic resonance imaging in asymptomatic elderly hypertensive patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991; 18: 605-610.
18. Matsubayashi K, Shimada K, Kawamoto A, Ozawa T. Incidental brain lesions on magnetic resonance imaging and neurobehavioral functions in the apparently healthy elderly. *Stroke* 1992; 23: 175-180.
19. Boone KB, Miller BL, Lesser IM, Mehninger CM, Hill E, Berman N. Cognitive deficits with white-matter lesions in healthy elderly. *Arch. Neurol* 1992; 49: 549-554.
20. Gaviria M, Rivas JC, Lis CG. Hypertension and the Brain: Cognitive Deficits and Vascular Dementia. *BioMedicine* 1998; Vol.1, N° 8: 310-318.
21. Prince, MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's treatment trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996; 312: 801-805.
22. Elias M, Wolf P, D'Agostino R. Untreated Blood Pressure Levels is Inversely Related to Cognitive Functioning: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 353-364.
23. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19): 2560-72.
24. De Quesada-Martínez ME, Blanco-García M, Díaz-De Quesada L. Alteraciones funcionales cerebrales tempranas en pacientes con hipertensión arterial no complicada. *Rev Neurol* 2005; 40(4): 199-209.
25. De Quesada-Martínez ME, Blanco-García M, Díaz-De Quesada L. Potenciales evocados cognitivos en pacientes con hipertensión arterial no complicada. *Rev Neurol* 2005; 40(9): 523-531.

26. Rosvold H, Mirsky A, Saranson I, Bransome E, Beck L. A continuous performance test of brain damage age. *J. of Con Psychol* 1956; 20: 343-350.
27. Norman DA, Borrow DG. On data-limited and resource limited processes. *Cognitive Psychology* 1975; 7: 44-67.
28. Navon D, Gopher D. On the economy of the human-processing system. *Psychological Review* 1979; Vol 86, N° 3: 214-255.
29. Sternberg S. High-speed scanning in human memory. *Science* 1966; 153: 652-654.
30. Neisser U. Decision time without RT: experiments in visual scanning. *Am J of Psychol* 1963; 76: 376-385.
31. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935; 18: 643-62.
32. Grant DA, Berg EA. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problema. *J Exp Psychol* 1948; 38: 404-11.
33. Heaton RK. The Wisconsin card Sorting Test Manual. Odessa: Psychological Assesment Resources; 1981.
34. Folstein MF, Folstein SE, Mc Hugh PR. Mini Mental State: a practical methods for grading the cognitive state of patients for clinician. *J. Psychiat Res* 1975; 12: 189-198.
35. Bradshaw JL. Developmental disorders of the frontostriatal system. Neuropsychological, neuropsychiatric and evolutionary perspectives. Philadelphia: Psychology Press; 2001.
36. Martínez-Selva JM, Sánchez-Navarro JP, Bechara A, Román F. Mecanismos cerebrales de la toma de decisiones. *Rev Neurol* 2006; 42: 411-18
37. Barcelo F, Santomé-Calleja A. Revisión crítica del test de clasificación de cartas de Wisconsin como indicador de disfunción prefrontal. *Rev Neurol* 2000; 30: 855-64.
38. Papazian O, Alfonso I, Luzondo RJ. Trastornos de las funciones ejecutivas. *Rev Neurol* 2006; 42 (Supl 3): S45-50].
39. Koechlin E, Hyafil A. Anterior prefrontal function and the limits of human decision-making. *Science* 2007; 318: 594-8.
40. Koechlin E, Summerfield C. An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends Cogn Sci* 2007; 11: 229-35.
41. Stuss DT, Alexander MP. Is there a dysexecutive syndrome? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2007; 362: 901-15.
42. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993; 50: 873-80
43. Duvernoy HM. The Human Brain Surface, Blood Suply, and Three-Dimensional Sectional Anatomy. 2nd completely rev. and enl. Ed. Springer-Verlag Wien New York. 1999.

44. Gianaros PJ, Derbyshire SW, May JC, Siegle GJ, Gamalo MA, Jennings JR. Anterior cingulate activity correlates with blood pressure during stress. *Psychophysiology* 2005; 42: 627-636.
45. Beason-Held LL, Moghekar A, Zonderman AB, Kraut MA, Resnick SM. Longitudinal changes in cerebral blood flow in the older hypertensive brain. *Stroke* 2007; 39: 1766-1773
46. Courtney SM, Petit L, Maisog JM, Haxby JV. An Area Specialized for Spatial Working Memory in Human Frontal Cortex. *Science Magazine* 2001; 279 (5355): 1347.
47. Cornette L, Dupont P, Salmon E. The Neural Substrate of Orientation Working Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2001; 13 (6): 813-828.
48. Schuepbach D, Hell D, Baumgartner RW. Lateralization of cerebral hemodynamics during Wisconsin Card Sorting Test: a functional transcranial Doppler sonography study. *Clinical Neurophysiology* 116 (2005); 1041-1048.
49. Tirapu-Ustárrroz J, García-Molina A, Luna-Lario P, Roig-Rovira T, Pelegrín-Valero C. Modelos de funciones y control ejecutivo (II) *Rev Neurol* 2008; 46: 742-50.
50. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2046-2052.