

ARTICULO DE REVISION

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DÉFICIT COGNITIVO

JUAN CARLOS RIVAS* Y MOISÉS GAVIRIA**

La hipertensión arterial (HTA) es una de las enfermedades generales con mayor prevalencia en el mundo y se encuentra asociada a morbilidad y mortalidad significativas. Aunque no se conocen del todo los mecanismos que permiten a la HTA afectar al cerebro, se sabe que el proceso puede empezar muchos años antes de que la enfermedad se manifieste clínicamente. La HTA causa cambios morfológicos y funcionales en el cerebro que se pueden manifestar como alteraciones cognitivas o demencia de origen vascular en pacientes mal controlados. Es importante que el psiquiatra detecte y controle los cambios sutiles en el funcionamiento cognitivo del paciente hipertenso. Este artículo revisa algunas evidencias clínicas de los efectos cognitivos asociados a la HTA.

Palabras Clave: Demencia Vascular; Hipertensión Arterial; Psiquiatría Geriátrica; Trastornos Cognoscitivos.

HYPERTENSION AND COGNITIVE DÉFICIT

High blood pressure (HBP) is one of the most prevalent diseases in the world and is associated with significant morbidity and mortality. Although the mechanisms by which HBP affects the brain are unclear, it is known that the pathological process may begin several years prior to clinical manifestations. HBP causes morphological and functional changes in the brain, such as cognitive deficits or vascular dementia in patients who are poorly controlled. Psychiatrists should detect and control subtle changes in the cognitive functioning of hypertensive patients. This article reviews some clinical evidences about the cognitive effects associated with HBP.

Key Words: Dementia Vascular; Hypertension; Geriatric Psychiatry; Cognitive Disorders.

Research Fellow en Neuropsiquiatría Universidad de Illinois (Chicago), Hospital San Isidro, Universidad del Valle, Fundación Clínica Valle del Lili. Cali, Colombia.

Director de la División de Neuropsiquiatría, Universidad de Illinois en Chicago.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los factores de riesgo más importantes para enfermedad cere-brovascular. Es una de las enfermedades médicas más frecuentemente diagnosticadas y constituye uno de los aspectos que modifica la morbi-mortalidad en la población general. Su prevalencia varía de acuerdo con la población estudiada, localización geográfica y edad. Se calcula que un 24% de la población adulta no institucionalizada de los Estados Unidos, cerca de 43 millones de personas, sufre de HTA⁽¹⁾. El tratamiento de pacientes con manifestaciones clínicas de hipertensión es importante en su manejo global, pero representa una aproximación incompleta e insuficiente ya que, como veremos, dichas manifestaciones son generalmente tardías. La prevención y la detección temprana constituyen un acercamiento complementario y fundamental para reducir la carga que la enfermedad representa.

Con el incremento de la expectativa de vida, ha aumentado la frecuencia con que las enfermedades crónicas y degenerativas se presentan y por ende la morbilidad y mortalidad que ocasionan. La enfermedad cardíaca isquémica y la enfermedad cerebro vascular, relacionadas con la HTA, fueron las dos causas más comunes de muerte en 1990 en todo el mundo y se espera que esta tendencia continué hasta

la segunda década del siglo XXI⁽²⁾. Se espera, además, que se conviertan en causa importante de pérdida de días laborales.

Excepto en casos de infarto, el cerebro no ha sido reconocido como un órgano blanco en los pacientes hipertensos. Tradicionalmente, los médicos se han preocupado por proteger de los efectos nocivos de la HTA a órganos como corazón y riñon, pero no han tenido en cuenta la evidencia de los efectos sobre el cerebro, que se altera incluso antes de que aparezcan manifestaciones de daño renal o cardíaco.

Las enfermedades degenerativas han ido aumentando en frecuencia en la medida en que las personas viven más. Es así como a mayor expectativa de vida ha aumentando la prevalencia de enfermedades como Alzheimer y demencias vasculares⁽³⁾. Para el año 2020, la enfermedad cerebro vascular, incluidas las demencias de esta etiología, será la quinta causa de discapacidad en los países en vía de desarrollo⁽²⁾.

A continuación se revisa evidencia clínica de la asociación entre la HTA y déficits cognitivos.

HTA Y CAMBIOS COGNITIVOS

Existe una relación inversa entre HTA sostenida y función cognitiva. Múltiples estudios han demostrado, en todos los grupos de edad,

que la hipertensión está constantemente asociada a déficits cognitivos importantes: disminución de la atención, reducción en la flexibilidad mental y alteración en la memoria y las habilidades de razonamiento abstracto^(4/5).

Las variaciones en el área alterada dependen más de los instrumentos y de los criterios clínicos usados, que de una verdadera variabilidad de los trastornos. Hay informes de alteraciones en atención, cálculo, solución de problemas y abstracción⁽⁶⁾. También en memoria, reproducción visual⁽⁷⁾, percepción, habilidades visuo-espaciales y función verbal⁽⁵⁾, memoria lógica, es decir, inmediata, remota y reproducciones visuales⁽⁸⁾. Finalmente, se reportan dificultades en la inhibición y errores de atención, así como en problemas con memoria incidental y retardo psicomotor⁽⁹⁾.

Estudios prospectivos de la función cognitiva con seguimiento a largo plazo y basados en la comunidad presentan hallazgos interesantes. Dichas investigaciones tienen la ventaja de hacer un seguimiento a largo plazo de grupos de pacientes con factores de riesgo similares y, en algunos casos, individuos no tratados en el momento del diagnóstico de la HTA. Es así como, en el estudio de Framingham, se encontró que en pacientes hipertensos que nunca habían recibido tratamiento para la enfermedad, la elevación de la presión diastólica, medida 20 años antes de las evaluaciones cognitivas, estaba inversa-

mente asociada con el rendimiento en las mismas⁽⁷⁾. El riesgo de reducción en la función cognitiva, en hombres del grupo clasificados como muy viejos, aumentó según los niveles de la presión sistólica, medida 25 años antes de la evaluación neuropsicológica⁽¹⁰⁾.

La presión diastólica elevada, durante la evaluación inicial a los 50 años de edad, se relacionó con la alteración en el rendimiento cognitivo 20 años más tarde, aún después de la exclusión de los pacientes que constituían el grupo de mayor riesgo, es decir, hombres con historia de infarto cerebral⁽¹¹⁾. El medicamento antihipertensivo parece modificar la relación entre HTA crónica y funcionamiento cognitivo^(11/2). Es así como el riesgo de deterioro cognitivo es 1.29 veces mayor, por cada 10 mm de Hg, de aumento en la presión diastólica, independiente de otras variables examinadas⁽¹³⁾.

La tabla 1 resume los hallazgos de algunas de las investigaciones descritas y muestra que los cambios cognitivos, tanto en HTA sistólica como en diastólica, son a menudo sutiles. Una de las mayores dificultades para la estandarización de los resultados es que, hasta la fecha, no se han desarrollado escalas específicas para evaluar los déficits cognitivos relacionados con la HTA, lo que dificulta detectar de manera temprana los cambios cognitivos.

En conclusión, la HTA puede llevar a un deterioro cognitivo aún en

Tabla 1

AUTOR	RELACIÓN ENTRE HTA Y TRASTORNOS EN PRUEBAS COGNITIVAS ESPECÍFICAS TRASTORNO		OBSERVACIONES
Farmer, 1990(12)	Presión sistólica Ndd	Presión diastólica Ndd	Rendimiento cognoscitivo alterado en HTA crónica. Mejor en pacientes tratados.
Elias, 1993(7)	No significativos	Memoria lógica, reproducciones visuales, conteo dígitos al revés, memoria lógica remota.	HTA crónica: reproducción de la memoria lógica visual, trastornos en la memoria lógica remota.
Kuusisto, 1993(6)	Atención, cálculo y rendimiento global (MMSE); memoria visual, episódica semántica, y resolución de problemas	Igual a la presión sistólica	Pacientes hiperinsulinémicos e hipertensos calificados peores que los hipertensos normoinsulinémicos en casi todas las pruebas
Elias, 1995(8)	Memoria lógica inmediata con recuerdo inmediato, reproducciones visuales, memoria lógica inmediata con recuerdo tardío	Igual a la presión sistólica	Cronicidad asociada con problemas en funciones como PS y PD. Tratamiento no relacionado con el rendimiento de la prueba
Launer, 1995(10)	Rendimiento cognoscitivo alterado	No relacionado con problemas en la función cognitiva en edad media o avanzada	No hubo relación entre el desempeño cognoscitivo, la presión diastólica y el tratamiento
Palombo, 1997 (9)	*	Atención, memoria incidental, velocidad psicomotora	Resultados altos en depresión
Cacciatore, 1997(13)	No se encontraron problemas en presión sistólica alta	Estado de examen minimental <24	Resultados altos por depresión sólo en presión diastólica alta
Kilander, 1998(11)	HTA sistólica aislada no está relacionada con problemas en la función cognoscitiva	Inversamente relacionada con la función cogositiva 20 años más tarde	Niveles altos de suero de insulina que pronosticaron función cognitiva baja (no independiente de PSD)
PS: Presión sistólica PD: Presión diastólica Ndd: No hay datos disponibles * El autor no hace distinción entre PS y PD			

ausencia de evidencia clínica de lesiones cerebrales. Datos clínicos indican que entre sujetos hipertensos, las anomalías del cerebro, son las principales responsables de la disfunción neuropsicológica. Así,

el conocimiento de los niveles previos de presión arterial podría ayudar a identificar la población en riesgo y detectar problemas en la función cognitiva de manera precoz.

Así como los cambios cognitivos se presentan aun antes de la evidencia clínica de déficits, las alteraciones estructurales y funcionales en la imagen cerebral están presentes sin que hayan manifestaciones claras de daño cerebral.

El envejecimiento *per se* puede estar asociado con cambios morfológicos y estructurales en el cerebro humano. Los estudios con resonancia nuclear magnética (RNM) muestran reducciones en el volumen cerebral y aumento en los espacios del líquido cefalo-raquí-deo, que en ocasiones indican atrofia cerebral secundaria al proceso de envejecimiento. Cambios estructurales que están presentes en gran cantidad de individuos jóvenes con HTA esencial^(14/15).

Las alteraciones estructurales son difusas. En dos estudios en los cuales se utilizó RNM con volumetría⁽¹⁴⁻¹⁵⁾, se revisaron los efectos regionales de la HTA sobre el volumen cerebral^(U), y se encontró que los pacientes hipertensos ancianos tienen estructuras cerebrales más pequeñas y volúmenes de líquido cefalorraquídeo mayores en comparación con hipertensos más jóvenes. En pacientes tratados por más de 10 años y sin evidencia de daños en órganos blanco o déficit cognitivo, otros estudios han demostrado que hay un aumento del volumen en los ventrículos laterales y menor volu-

men cerebral en el hemisferio izquierdo, comparados con un grupo control sano⁽¹⁶⁾. Aunque el proceso de envejecimiento normal puede explicar los hallazgos, hay que resaltar que los pacientes hipertensos se distinguen de los controles sanos.

La más clara interacción entre edad e HTA, en imagenología cerebral, se evidencia en regiones temporal y occipital, irrigadas por los lechos arteriales terminales de la cerebral media y posterior y de la circulación posterior, lo que indica que estas áreas son más vulnerables a los efectos combinados de la edad y la HTA.

Los ancianos hipertensos muestran pérdida de la asimetría funcional cerebral. Hay evidencia clínica de que dicha asimetría se conserva inclusive durante el proceso de envejecimiento⁽¹⁷⁻¹⁸⁾, pero se pierde en los hipertensos, siendo más obvio al medir los volúmenes de los lóbulos parietal y occipital, y en los volúmenes periféricos del líquido cefalorraquídeo. Por lo tanto, las diferencias en asimetrías ayudan a distinguir los efectos de la HTA de los del envejecimiento normal, sabiendo que la atrofia cerebral no se debe a la severidad del daño en otros órganos terminales.

Las lesiones hipotensas multifocales, observadas con RNM en los ganglios basales o en el tálamo, son más comunes en pacientes con historia de hipertensión crónica que en

aquellos sin HTA⁽¹⁹⁾. Las hiperin-tensidades de sustancia blanca (HISB), visualizadas en la RNM indican alteraciones vasculares profundas. Alrededor del 25% de ancianos saludables presentan este hallazgo, pero estas alteraciones son más frecuentes y extensas en hipertensos que en los normoten-sos^(20,28). Estas manifestaciones son independientes de la presencia de daño en otros órganos blanco⁽¹⁴⁾ y pueden presentarse en pacientes sin síntomas cognitivos⁽²⁹⁾. Así mismo, se encuentran con mayor frecuencia en pacientes con presión diastólica elevada⁽¹⁵⁻³⁰⁾.

El tratamiento farmacológico puede ser un factor protector para las lesiones en sustancia blanca. Los datos indican que los pacientes hipertensos no medicados tienen más lesiones en sustancia blanca que aquellos medicados (quienes se comportan como normotensos)^(15,31,32) y que las lesiones subclínicas se pueden acumular en pacientes con HTA.

Existen regiones cerebrales más susceptibles a los cambios en la presión de perfusión, directamente relacionada con la presión arterial sistémica. Los vasos sanguíneos cerebrales de pacientes con HTA crónica muestran alta resistencia vascular, mecanismo este que permite compensar las elevaciones en la presión sistémica y mantienen el flujo sanguíneo cerebral global (FSC) en niveles casi normales⁽³³⁻³⁴⁾.

En los estudios con tomografía por emisión de positrón único (SPECT) se observa una reducción en el flujo sanguíneo cerebral en regiones temporal y parietal relacionada con HTA, lo que podría significar que estas áreas son más susceptibles a la presión de perfusión cerebral elevada⁽³⁵⁻³⁶⁾.

El efecto de la hipertensión crónica bien tratada sobre el metabolismo cerebral de la glucosa es mínimo, quizá sólo con reducciones significativas en núcleos subcorticales⁽¹⁴⁾. Los pacientes hipertensos muestran reducción del metabolismo cerebral de glucosa en territorios corticales irrigados por la carótida interna, pero no en aquellos de arterias vertebrobasilares⁽³⁷⁾. En comparación con los controles normales, los hipertensos crónicos muestran una reducción en FSC y un aumento en la fracción de extracción regional de oxígeno evidenciados en estudios con Tomografía por Emisión de Positrones (PET)⁽³⁸⁾, lo que se podría deber a una reducción en la reserva hemodinámica en sujetos hipertensos^(38,39). Así, entonces, el flujo sanguíneo cerebral puede afectarse aún antes de que el paciente presente síntomas neurológicos^(39,40).

En pacientes hipertensos, durante tareas de actividad, hay una disminución de FSC proporcional al grado de dificultad⁽⁴¹⁾. Los hipertensos pueden mostrar respuestas de FSC lateralizadas hacia áreas del hemisferio izquierdo, en donde,

además, su activación podría ser efecto para compensar la incapacidad de zonas funcionalmente homólogas del hemisferio derecho.

En resumen, hay evidencia radiológica que la HTA ocasiona cambios en las estructuras cerebrales. Esta no se limita a áreas de muerte neuronal (infarto), sino que puede incluir cambios sutiles en volumen y FSC; está claro, además, que en pacientes asintomáticos esos cambios se pueden relacionar con alteraciones cognitivas.

HTA Y DEMENCIAS VASCULARES

Las demencias vasculares son la segunda causa de demencia en el mundo occidental, después de la Enfermedad de Alzheimer. Afecta cerca de 430,000 personas ancianas en los Estados Unidos. Su prevalencia se ha incrementado por el aumento en la expectativa de vida y por los cambios en los estilos de ella, que conllevan enfermedades como la HTA

La edad es el principal factor de riesgo para las demencias. Es así como la prevalencia de demencia vascular (incluidas las demencias mixtas), es de 0.8% (65 a 74 años), 4.4% (75 a 84 años) y de 6.7% (mayores de 85) ⁽⁴⁶⁾. Además, algunos estudios han confirmado que la tasa de supervivencia es menor para pacientes con demencias vasculares que para aquellos con Enfermedad de Alzheimer ⁽⁴⁷⁺⁴⁹⁾.

El principal factor de riesgo para el desarrollo de demencias vasculares es el infarto cerebral, presente entre 20 y 25% de los casos ⁽⁵⁰⁾ el riesgo de sufrir un infarto cerebral se ha calculado entre 3% ⁽⁵¹⁾; y 28.4% ⁽⁵²⁾. Comparando entre quienes han tenido infarto cerebral y aquellos que no, la incidencia de demencias es de 8.4% para los primeros y de 1.3% para los segundos. En el grupo con infarto cerebral, la proporción acumulada de sobrevivientes sin demencias es de 66.3% mientras que en la población sin infarto es de 90.3% ^(51,53). El número de infartos cerebrales es un buen indicador del riesgo de desarrollar demencias vasculares ⁽⁴⁶⁾: un infarto único es generalmente asintomático, pero las deficiencias cognitivas aumentan en la medida en que lo hacen los infartos ⁽⁵⁴⁻⁵⁵⁻⁵⁶⁾.

Los factores que contribuyen al riesgo de demencia asociada a infartos cerebrales son: edad, bajo nivel de escolaridad, historia previa de enfermedad cerebro-vascular, tabaquismo, infartos artero-trombóticos e infartos grandes en el hemisferio dominante ⁽⁵¹⁾.

La presión sistólica y diastólica pueden aumentar durante varios años antes de que los síntomas de las demencias vasculares sean evidentes. El riesgo de desarrollar demencias vasculares entre los 80 y los 85 años aumenta con la elevación de la presión arterial, medida a los 70 años, independiente de las cifras obtenidas. Asimismo es fre-

cuenta encontrar disminuciones en los niveles de presión en ancianos cuando la demencia está claramente establecida⁽⁵⁷⁾.

A pesar de que no hay evidencia clínica concluyente, las lesiones de la sustancia blanca se han asociado con HTA y con riesgo de desarrollar demencias vasculares. La leu-coaraiosis, término radiológico usado para describir esas lesiones, es más frecuente en pacientes con demencias vasculares que en controles normales^(15-58,64). Aunque las lesiones se observan en la enfermedad de Alzheimer^(65,67), son más comunes en demencias vasculares y mixtas.

Aún no está claro el mecanismo por el cual la HTA y las demencias vasculares llevan al deterioro cognitivo. Es posible que el infarto isquémico cortical y la enfermedad de la sustancia blanca jueguen un papel como eventos terminales; sin embargo/ no se debe pasar por alto la evidencia de lesiones cerebrales funcionales y estructurales relacionados con HTA. El producto final de la interacción entre infartos y lesiones directamente atribuibles a HTA es un paciente con deficiencias cognitivas severas.

Parte del problema para lograr un diagnóstico temprano y adecuado de las demencias vasculares radica en que la mayoría de las definiciones de demencias vasculares se ba-

san en criterios clínicos, no absolutamente válidos y fiables. Mientras que para algunos autores existen varios tipos de demencias vasculares, para otros el síndrome es atribuible a causas individuales. La conceptualización de demencias varía y los criterios clínicos usados en los diferentes estudios no se han unificado. A estas dificultades se suma el hecho de que los criterios diagnósticos no son totalmente operacionales.

CONCLUSIONES

El cerebro contiene redes múltiples de neuronas interconectadas que explican las funciones neurocomportamentales⁽⁶⁸⁾. De esta forma están organizadas la atención, la memoria, el lenguaje, la habilidad visual-espacial, la cognición compleja. Estas redes están ampliamente distribuidas a través de todo el sistema nervioso central, tanto en áreas corticales como subcorticales, e involucran un inmenso número de neuronas. Los trastornos estructurales o bioquímicos del cerebro pueden producir deterioros funcionales de estas redes, aun cuando las neuronas estén intactas⁽⁶⁹⁾.

El deterioro cognitivo es el componente mayor de las enfermedades demenciales. Las restricciones en las funciones diarias imponen una carga tanto a la familia como a los sistemas de salud y reduce la calidad de vida del afectado⁽⁷⁰⁾. Así

como se espera que la población anciana en el mundo se duplique para el año 2030⁽⁷¹⁾, también se espera un aumento proporcional en alteraciones de la función cognitiva.

La hipertensión puede cambiar la permeabilidad de la pared vascular a compuestos vasorreguladores y alterar la respuesta del sistema vascular a las necesidades metabólicas del tejido nervioso⁽³⁷⁾. Esto se debe a vasoconstricción arteriolar crónica y a reducción en la distensibilidad de los vasos nutritivos, como resultado del ajuste hemodinámico del cerebro a la HTA sisté-

Los estudios morfológicos muestran que la presión sistólica alta predispone a los ancianos a un infarto cerebral por la disminución, relacionada con la edad, en la capacidad de distensión de las arterias grandes. En contraste, las arterias pequeñas, influenciadas principalmente por la presión diastólica, sufren una atrofia progresiva, que en presencia de un aumento en la presión sistólica, podría ser responsable del déficit cognitivo asociado^(73,74).

El daño cerebral asociado a hipertensión contribuye al deterioro cognitivo. La reducción en FSC, relacionado con HTA, o el trastorno en los mecanismos auto-reguladores podrían afectar en forma adversa el funcionamiento neuropsicológico⁽³⁷⁾. Hay trastornos sutiles, posi-

blemente intermitentes en la perfusión cerebral, que tienen efecto adverso en el metabolismo de la célula cerebral, con diversas manifestaciones clínicas dependiendo de diferentes factores⁽⁷⁵⁾.

Los aumentos en la presión sistólica se asocian con arteriosclerosis y pueden estar acompañados de pérdida del funcionamiento de los mecanismos barorreceptores^(76,77). La arteriosclerosis de vasos cerebrales grandes y pequeños, los cambios en la autorregulación de FSC, o los trastornos en la permeabilidad de la célula endotelial o cerebral se relacionan con lesiones cerebrales: infartos e hipertensiones de la sustancia blanca^(78,79). Estas lesiones pueden ser la base anatómica para el deterioro cognitivo⁽¹⁰⁾.

El deterioro cognitivo está ligado a HTA independiente de la presencia de lesiones cerebrales evidentes. Esto indica que dicho deterioro es funcional y reversible en lugar de estructural y progresivo⁽⁹⁾. Como no hay herramientas específicas de tamizaje para precisar alteraciones cognitivas tempranas asociadas a HTA, el hallazgo se apoya en la sospecha clínica y, lo que es más importante, en la evaluación cognitiva una vez diagnosticada la hipertensión, sobretodo en aquellos pacientes con riesgo elevado. Se recomienda que estas personas tengan una evaluación neuropsicológica completa.

No existe, en el momento, un tratamiento específico para las deficiencias cognitivas relacionadas con la hipertensión⁽⁸⁰⁾. De hecho, la mayor parte de ellas pasan desapercibidas para los clínicos. Por lo tanto, la acción más importante para detener el daño cerebral es el

control de la HTA. La evidencia clínica apoya que en los pacientes tratados el daño cerebral es casi el mismo que en la población normal^{1,84}.

A la Licenciada Isabel Cristina Ri-vas por su colaboración en labores de traducción.

REFERENCIAS

1. Burt V, Whelton R Roccella E. Prevalence of Hypertension in the US Adult Population. *Hypertension* 1995; 25:305-313
2. Murray C, López A. Alternative Projections of Mortality and Disability by Cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-1504
3. Canadian Study of Health an Aging. Risk factors for Alzheimer's disease in Canadá. *Neurology* 1994; 44:2073-80
4. Waldstein S, Ryan C, Manuck S. Learning and Memory Function in Men with Untreated Blood Pressure Elevation. *J Consulting Clin Psychol* 1991; 59:513-517
5. Waldstein S. Hypertension and Neuropsychological Function: A Life Span Perspective. *Exp Aging Research* 1995;21:321-352
6. Kuusisto J, Koivisto K, Mykkanen L. Essential Hypertension and Cognitive Function. The Role of Hyperinsulinemia. *Hypertension* 1993; 22:771-779
7. Elias M, Wolf P, D'Agostino R. Untreated Blood Pressure Level is Inversely Related to Cognitive Functioning: The Framingham Study. *Am. J. Epidemiol.* 1993; 138:353-364
8. Elias P, Elias M, Wolf P. Blood Pressure, Hypertension, and Age as Risks factors for Poorer Cognitive Performance. *Exp. Aging Research* 1995; 21:393-417
9. Palombo V, Scurti R, Muscari A. Blood Pressure and Intellectual Function in Elderly Subjects. *Age Aging* 1997; 26:91-98
10. Launer L, Masaki K, Petrovitch H. The Association Between Midlife Blood Pressure Levéis and Late Ufe Cognitive Function: The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1995; 274:1846-1851
11. Kilander L, Nyman H, Boberg M. Hypertension is Related to Cognitive Impairment. A 20-Year Follow-up of 999 Men. *Hypertension* 1998; 31:750-786
12. Farmer M, Kittner S, Abbott R. Longitudinally Measured Blood Pressure, Antihypertensive Medication Use, and Cognitive Performance: The Framingham study. *J Clin Epidemiol* 1990; 43:475-480
13. Cacciatore F, Abete P, Ferrara N. The Role of Blood Pressure in Cognitive Impairment in an Elderly Population. *J Hypertension* 1997; 15:135-142
14. Salerno J, Murphy D, Horwitz B. Brain Atrophy in Hypertension: A Volumetric Magnetic Resonance Imaging Study. *Hypertension* 1992; 20:340-348
15. Schmidt R, Fazekas F, Koch M. Magnetic Resonance Imaging Cerebral Abnormalities and Neuropsychologic Test Performance in Elderly Hypertensive Subjects. *Aren Neurol* 1995;52:905-910
16. Strassburger T, Lee H, Daly E. Interactive Effects of Age and Hypertension on Volumes of Brain Structures. *Stroke* 1997; 28:1410-1417
17. Gur R, Mozley P, Resnick M. Gender Differences in Age Effect on Brain Atrophy Measured by Magnetic Resonance Imaging. *Proc Nati Acad Sci USA* 1991; 88:2845-2849
18. Coffey C, Wilkinson W, Parashos I. Quantitative Cerebral Anatomy of the

- Aging Human Brain: A Cross-sectional Study Using Magnetic Resonance Image. *Neurology* 1992; 42:527-536
19. Chan S, Kartha K, Yoon S. Multifocal Hypointense Cerebral Lesions on Gradient Echo MR Are Associated with Chronic Hypertension. *Am J Neurorad* 1996; 17:1821-1827
20. Weller R. Spontaneous Intracranial Hemorrhage. In Adams, J.; Duchen, L. eds. *Greenfield's Neuropathology*. 5th Ed. New York, Ny: Oxford University Press 1992
21. Hunt A, Orrison W, Yeo R. Clinical Significance of MRI White Matter Lesions in the Elderly. *Neurology* 1989; 39:1470-1474
22. Mirsen T, Lee D, Wong C. Clinical Correlatos of White Matter Changes on Magnetic Resonance Imaging Scans of the Brain. *Aren. Neurol.* 1991; 48:1015-1021
23. 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. *Neurology* 1994; 44:1246-1252
24. Bardey W, Waluch V, Brandt-Zadawzki. Patchy Periventricular White Matter Lesions in the Elderly: A Common Observation During NMR Imaging. *Noninvasive Med Imaging* 1984; 1:35-41
25. Awad I, Speltzer R, Odak J. Incidental Subcortical Lesions Identified on Magnetic Resonance Imaging in the Elderly. I. Correlation with Age and Cerebrovascular Risk Factors. *Stroke* 1986; 17:1084-1089
26. Kertesz A, Black S, Tokar G. Periventricular and Subcortical Hypertintensities on Magnetic Resonance Imaging: Rims, Caps and Unidentified Bright Objects. *Arch Neurol* 1988;45:404-408
27. Van Swieten, Geyses G, Derix M. Hypertension in the Elderly is Associated with White Matter Lesions and Cognitive Decline. *Ann Neurol* 1991; 30:825-830
28. Schmidt R, Fazekas F, Offenbacher H. Brain Magnetic Resonance Imaging and Neuropsychological Evaluation of Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Stroke* 1991; 22:195-199
29. Strandgaard S, Paulson O. Cerebrovascular Consequences of Hypertension. *The Lancet* 1994; 344:519-521
30. Longstreth W, Manolio T, Arnold A. Clinical Correlates of White Matter Findings on Cranial Magnetic Resonance Imaging of 3301 Elderly People. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27:1274-1282
31. Fukuda H, Kitani M. Differences Between Treated and Untreated Hypertensive Subjects in the Extent of Periventricular Hyperintensities Observed on Brain MRI. *Stroke* 1995; 26:1593-1597
32. Shintani S, Shūgai T, Arimani T. Subclinical Cerebral Lesions Accumulation on Serial magnetic Resonance Imaging (MRI) in Patients with Hypertension: Risk Factors. *Acta Neurol Scand* 1998; 97:251-256
33. Edvinsson L, MacKenzie E, McCulloh J. Cerebral Blood Flow and Metabolism. New York, NY: Raven Press 1993
34. Heistad D, Baumbach G. Cerebral Vascular Changes During Chronic Hypertension: Good Guys and Bad Guys. *J Hypert* 1992; 10 (suppl. 7):S71-S75
35. Miller B, Mena I, Daly J. Temporo-Parietal Hypoperfusion with Single Photon Emission Computed Tomography in Conditions Other than Alzheimer's Disease. *Dementia* 1990; 1:41-45
36. Claus J, Breteler M, Hasan D. Vascular Risk Factors, Atherosclerosis, Cerebral White Matter Lesions and Cerebral Perfusion in a Population-Based Study. *Eur J Nucl Med* 1996; 23:675-682
37. Mentis M, Salerno J, Horwitz B. Reduction of Functional Neuronal Connectivity in Long Term Treated Hypertension. *Stroke* 1994;25:601-607
38. Fujū K, Sandoshima S, Okada Y. Cerebral Blood Flow and Metabolism in Normotensive and Hypertensive Patients with Transient Neurological Defects. *Stroke* 1990; 21:283-290
39. Meyer J, Rogers R, Mortel K. Progressive Cerebral Ischemia Antedates

- Cerebrovascular Symptoms by Two Years. *Ann Neurol* 1984; 16:305-313
40. Nobil F, Rodríguez G, Marengo S. Regional Cerebral Blood Flow in Chronic Hypertension: A Correlative Study. *Stroke* 1993; 24:1148-1153
41. Jennings J, Muldoon M, Ryan C. 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
42. Rocca W, Hoffman A, Brayne C. The Prevalence of Vascular Dementia in Europe: Facts and Fragments from 1980-1990 Studies. *Ann Neurol* 1991; 30:817-824
43. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994: 143-147
44. Eby EM, Parhad IM, Hogan DB, Fung TS. Prevalence and Types of Dementia in the Very Old: Results From The Canadian Study of Health and Aging. *Neurology* 1994; 44:1593-1600
45. Hebert R, Brayne C. Epidemiology of Vascular Dementia. *Neuroepidemiol* 1995; 14:240-257
46. Kokmen E, Whisnant J, O'Fallon W. Dementia After Ischemic Stroke: A Population Based Study in Rochester, Minnesota (1960-1984). *Neurology* 1996; 46:154-159
47. Molsa P, Marttila R, Rinne U. Survival and Cause of Death in Alzheimer's Disease and Multi-infarct Dementia. *Acta Neurol Scand* 1986; 74:103-107
48. Molsa P, Marttila R, Rinne U. Long Term Survival and Predictors of Mortality in Alzheimer's Disease and Multi-infarct Dementia. *Acta Neurol Scand* 1995; 91:159-164
49. Christie A, Wood E. Further Change in the Pattern of Mental Illness in the Elderly. *Br J Psych* 1990; 157:228-231
50. Katzman R. Vascular Disease and Dementia. H. Houston Merritt Memorial Volume. New York, Raven Press 1983
51. Tatemichi T, Foulkes M, Mohr J. Dementia in Stroke Survivors in the Stroke Data Bank Cohort. *Stroke* 1990; 21:858-866
52. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Ylikoski R. Clinical Determinants of poststroke dementia. *Stroke* 1998; 29:75-81
53. Tatemichi T, Paik M, Bagiella E. Risk of Dementia After Stroke in a Hospitalized Cohort: Results of a Longitudinal Study. *Neurol* 1994; 44:1885-1891
54. Pantoni L, Garcia J, Brown G. Vascular Pathology in Three Cases of Progressive Cognitive Deterioration. *J Neurol Sci* 1996; 135:131-139
55. Pullicino P, Benedict R, Capruso D. Neuroimaging Criteria for Vascular Dementia. *Arch Neurol* 1996; 53:723-728
56. Lammie G, Brannan F, Slattery J. Non Hypertensive Small Vessel Disease. An Autopsy Study. *Stroke* 1997; 28:2222-2229
57. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S. 15-years Longitudinal Study of Blood Pressure and Dementia. *Lancet* 1996; 347:1141-1145
58. Aharon-Peretz J, Cummings J, Hill M. Vascular Dementia and Dementia of the Alzheimer Type. Cognition, Ventricular Size and Leuko-araiosis. *Arch Neurol* 1988; 45:719-721
59. Erkinjuntti T, Ketonen L, Sulkava R. Do White Matter Changes in MRI and CT Differentiate Vascular Dementia from Alzheimer's Disease? *J Neurol Neurosurg Psych* 1987; 50:37-42
60. Inzitari D, Giordano G, Ancona A. , Intracerebral Hemorrhage and Arterial Hypertension. *Stroke* 1990; 21:1419-1423
Del Ser, T.; Bermejo, F; Portera, A.. Vascular Dementia. A Clinicopathological Study. *J Neurol Sci* 1990; 96:1-17
61. Liu CK, Miller BL, Cummings JL, Mehinger CM, Goldberg MA, Howng SL, Benson DF. A Quantitative MRI Study of Vascular Dementia. *Neurology* 1992; 42:138-143
62. Miyao S, Takano A, Teramoco J. Leukoaraiosis in Relation to Prognosis for Patients with Lacunar Infarction. *Stroke* 1992; 23:1434-1438
63. Tatemichi T, Desmond D, Paik M. Clinical Determinants of Dementia Related to Stroke. *Ann Neurol* 1993; 33:568-575
64. Gorelick P. Status of Risk Factors for Dementia Associated with Stroke. *Stroke* 1997; 28:459-463

65. Rezek D, Morris J, Fulling K. Periventricular White Matter Lucencies in senile Dementia of the Alzheimer Type and in Normal aging. *Neurology* 1987;37:1365-1368
66. Leys D, Pruvo J, Scheltens P. Leukoaraiosis. Relationship with the Types of Focal Lesions Occurring in Acute Cerebrovascular Disorders. *Cerebrovasc Dis* 1992; 2:166-176
67. Erkinjuntti T, Gao F, Lee D. Lack of Difference in Brain Hyperintensities Between Patients with Early Alzheimer's Disease and Control Subjects. *Arch Neurol* 1994; 51:260-268
68. Mesulam M. Large Scale Neurocognitive Networks and Distributed Processing for Attention, Language, and Memory. *Ann Neurol* 1990; 25:597-613
69. Filley C. The Behavioral Neurology of Cerebral White Matter. *Neurology* 1998; 50:1535-1540
70. Colsher P, Wallace R. Epidemiologic Considerations in Studies of Cognitive Function in the Elderly: Methodology and Nondementing Acquired Dysfunction. *Epidemiol Rev* 1991; 13:1-27
71. Havli R. Health Statistics on Older Persons. In: Munro, H.; Schlierf, G. eds. *Nutrition of the Elderly*. New York, NY: Vevery/Raven Press 1992
72. Sugimori H, Ibayashi S, Irie K. Cerebral Hemodynamics in Hypertensive Patients Compared with Normotensive Volunteers: A Transcranial Doppler Study. *Stroke* 1994; 24:1384-1389
73. Cox R. Effects of Age on the Mechanical Properties of Rat Carotid Artery. *Am J Physiol* 1977; 233:H256-H263
74. Hadju M, Heistad D, Siems J. Effects of aging on Mechanisms and Composition of Cerebral Arterioles in Rats. *Circ Res* 1990; 66:1747-1754
75. Shapiro A, Miller R, King H. Behavioral Consequences of Mild Hypertension. *Hypertension* 1982; 4:55-60
76. Witteman J, Grobbee D, Vaikemburg H. J-Shaped Relation Between Change in Diastolic Pressure and Progression of Aortic Atherosclerosis. *The Lancet* 1994; 343:504-507
77. Kannel W. Hypertension and Aging. In: Finch, C.; Schneider, E.. *Handbook of the Biology of Aging*. 2nd Ed. New York, NY: Van Nostrand Reinhold Co. 1985
78. Fumta A, Ishii N, Nishihara Y. Medullary Arteries in Aging and Dementia. *Stroke* 1991;22:442-446
79. Reed D, Jacobs D, Hayashi T. A Comparison of Lesions in Small Intracerebral Arteries Among Japanese Men in Hawaii and Japan. *Stroke* 1994; 25:60-65
80. Rivas JC, Gaviria M, Kumar V. Pharmacological Treatment in Vascular Dementia. *International J Geriatric Psychopharmacol*. En prensa.
81. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five Years Findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. II. Mortality by Race, Sex, and Age. *JAMA* 1979; 242:2572-2577
82. The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. The Management Committee. Treatment of Mild Hypertension in the Elderly. *Med J Aust* 1981;2:398-402
83. SHEP Cooperative research Group. Prevention of Stroke by Antihypertensive Drug Treatment in Older Persons with Isolated Systolic Hypertension. *JAMA* 1991;265:3255-3264
84. MRC Working Party. Medical Research Council Trial of Treatment of Hypertension in Older Adults. *BMJ* 1992; 304:405-412