

Hipertensión arterial, daño estructural del cerebro y test cognitivos

Arterial Hypertension, Structural Damage of the Brain and Cognitive Test

Augusto Vicario¹, Mariano López Suárez², Ruth Fernández³, Julio Enders⁴, Gustavo H. Cerezo⁵

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i162.502>

Resumen

Introducción: La hipertensión arterial causa daño vascular cerebral (lesiones de sustancia blanca) y su carga y progresión determinan las consecuencias cognitivas. Así, la hipertensión es considerada el principal factor de riesgo vascular modificable para desarrollar deterioro cognitivo y demencia. Por lo tanto el objetivo de la presente investigación fue evaluar el resultado de los test cognitivos en una muestra de pacientes hipertensos y establecer las posibles asociaciones con las lesiones estructurales del cerebro (atrofia, lesiones de sustancia blanca) identificadas mediante resonancia magnética. **Métodos:** Se incluyeron 70 pacientes hipertensos pertenecientes al estudio Corazón-Cerebro en Argentina a los que se les realizó resonancia magnética y evaluación cognitiva. Se utilizaron las escalas de Fazekas y la Global Cortico Atrophy para evaluar las lesiones de sustancia blanca y la atrofia cerebral, respectivamente y el Mini-mental test, el test del reloj y el test de denominación Mini-Boston para conocer el estatus cognitivo. **Resultados:** Edad promedio 69.7 ± 10.6 años, 55.7% mujeres. Basados en el análisis de regresión lineal, la escala de Fazekas se asoció en forma inversa con los test cognitivos. Por cada punto de aumento en la escala de Fazekas el puntaje del test del reloj descendió -0.56 (IC 95% -1.01 -0.10 , $p=0.01$) y el Mini-mental test -0.7 (IC95% -1.27 -0.13 , $p=0.01$). La atrofia subcortical se asoció en forma inversa solo con el test del reloj (OR 3.29, IC 95% 1.25-8.63; $p=0.016$). **Conclusión:** Los test cognitivos, en especial el test del reloj, podrían ser utilizados, en la práctica clínica asistencial, como un subrogado del daño estructural del cerebro mediado por la hipertensión arterial.

Palabras clave: Hipertensión – Deterioro cognitivo – Test del reloj – Neuroimágenes cerebrales – Lesiones de sustancia blanca.

Abstract

Introduction: The arterial hypertension cause brain vascular damage (white matter lesion) and the burden and progression determine their cognitive consequences. Therefore, arterial hypertension is considered the main modifiable vascular risk factor for cognitive impairment and dementia. Therefore, the aim of the current study was to evaluate the results of cognitive tests in a sample of hypertensive patients and to establish possible associations with structural brain lesions (atrophy, white matter lesions) identified by magnetic resonance imaging. **Methods:** Were included 70 hypertensive patients from Heart-Brain study in Argentina with magnetic resonance imaging and cognitive test. Fazekas scale and the Global Cortical Atrophy were used to quantify the white matter lesions and the brain atrophy, respectively. The Mini-Mental Status Examination, Clock Drawing test and Mini-Boston Naming test were used to evaluate the cognitive status. **Results:** average age 69.7 ± 10.6 years, 55.7% female). Based on the linear regression analysis, Fazekas scale

RECIBIDO 17/1/2023 - ACEPTADO 7/3/2023

¹Unidad Corazón-Cerebro, Instituto Cardiovascular Buenos Aires (ICBA), Argentina.

²Sección Imágenes, Instituto Cardiovascular Buenos Aires (ICBA), Argentina.

³Escuela de Salud Pública, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. <https://orcid.org/0000-0002-3530-427X>

⁴Escuela de Salud Pública, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

⁵Sección Prevención Cardiovascular, Instituto Cardiovascular Buenos Aires (ICBA), Argentina. <https://orcid.org/0000-0003-3384-1191>

Autor correspondiente:

Augusto Vicario

augusto.vicario@gmail.com

Lugar de realización del estudio: Instituto Cardiovascular Buenos Aires (ICBA), Argentina.



and cognitive tests were inversely associated. For each grade of increase in Fazekas scale, the clock drawing test (Coef -0.56, CI 95% -1.01 -0.10, $p=0.01$) and the Mini-mental Status Examination (Coef -0.7, CI 95% -1.27 -0.13, $p=0.01$) scores decreased. The subcortical atrophy was significantly associated with the clock drawing test (OR 3.29, CI 95% 1.25-8.63; $p=0.016$). Conclusion: The cognitive tests, particularly the clock drawing test could be used (in the clinical routine practice) as “subrogate” of the brain structural hypertension-mediated damage.

Keywords: Hypertension – Cognitive Impairment – Clock Drawing Test – Brain Neuroimaging – White Matter Hyperintensities.

Introducción

La hipertensión arterial es considerada el principal factor de riesgo vascular modificable para desarrollar deterioro cognitivo y demencia (Gorelick et al., 2011; Iadecola et al., 2016; Livingston et al., 2020). La enfermedad de pequeños vasos (DeBette & Markus, 2010; Pantoni, 2010) es la causa más común de lesiones de sustancia blanca (LSB) y podría ser el vínculo entre la hipertensión arterial (factor de riesgo) y la disfunción cognitiva (expresión clínica). La presión arterial elevada en la edad media de la vida (entre 40 y 65 años) (Launer et al., 2000; McGrath et al., 2017) o aún en etapa más temprana (menores 40 años), ha sido asociada con una carga elevada de LSB y disminución del volumen cerebral global (atrofia) en la edad adulta de la vida (Lane et al., 2020; Mahinrad et al., 2020). La “carga” de LSB y su progresión dependerán, principalmente, de la condición del paciente hipertenso frente al tratamiento. La ausencia de tratamiento antihipertensivo o incluso la falta de control de la presión arterial a pesar del tratamiento antihipertensivo aumenta el riesgo del daño vascular del cerebro comparado con aquellos pacientes hipertensos con adecuado tratamiento y control de la presión arterial (Liao et al., 1996; Kjeldsen et al., 2018). Sin embargo, cuánto de este daño cerebral está asociado a la edad y cuánto es causado por la hipertensión arterial continúa siendo materia de debate. Las LSB (hipoperfusión e isquemia) resultan en desmielinización de las fibras de asociación y desconexión entre áreas corticales y subcorticales que afectan diferentes funciones cognitivas (en especial aquellas relacionadas con los dominios ejecutivos) y conllevan un elevado riesgo de conversión a demencia (Vicario & Cerezo, 2020; Oveisgharan & Hachinski, 2010). Investigaciones previas de nuestro grupo de trabajo demostraron que el compromiso de las funciones ejecutivas es más frecuente en pacientes hipertensos que en la población no hipertensa (Vicario et al. 2005; Vicario et al., 2018), que la disfunción ejecutiva progresa en forma más rápida comparada con otros dominios cognitivos (ej.: la memoria) (Vi-

cario et al., 2011) y, más aún, que la sola presencia de hipertensión arterial incrementa cinco veces la probabilidad de desarrollar compromiso de las funciones ejecutivas (Vicario et al., 2012). Las LSB pueden ser reconocidas como “hiperintensidades” en las imágenes obtenidas mediante resonancia magnética (RM); sin embargo, el uso rutinario de la RM para la detección temprana del daño cerebral como órgano blanco de la hipertensión arterial es una indicación poco realista para ser aplicada en la práctica clínica asistencial (Tzourio et al., 2014). Pero sí podría considerarse la disfunción cognitiva (expresión clínica) como un “subrogado” del daño estructural del cerebro mediado por la hipertensión. De esta forma, la evaluación del estatus cognitivo se convertiría en una herramienta útil no solo para detectar el compromiso cerebral en pacientes con hipertensión, sino también para monitorear su evolución. Es así que, con la intención de identificar una herramienta cognitiva de tamizado y seguimiento del daño cerebral mediado por la hipertensión, la presente investigación tuvo como objetivo evaluar el resultado de los test cognitivos (en especial el test del reloj) en una muestra de pacientes con hipertensión arterial y establecer las posibles asociaciones con las lesiones estructurales del cerebro (LSB, atrofia corti-subcortical) identificadas en la RM.

Métodos

Participantes

Se realizó un estudio transversal, analítico y retrospectivo. Una revisión de la base de datos del estudio Corazón-Cerebro realizado en Argentina (estudio multicéntrico y transversal que incluyó 1281 pacientes con hipertensión arterial, cuyas características fueron descriptas en forma previa) (Vicario et al., 2018), permitió seleccionar 82 participantes que tenían neuroimágenes cerebrales. Las neuroimágenes fueron obtenidas fuera del protocolo del estudio Corazón-Cerebro, pero realizadas en forma simultánea con la administración de los test cognitivos incluidos

en el protocolo. Doce pacientes fueron excluidos de la investigación: seis tenían historia previa de ataques vasculo-encefálicos isquémicos, uno presentaba antecedentes de hemorragia intracerebral debido a la ruptura de un aneurisma y cinco participantes solo tenían neuroimágenes cerebrales obtenidas mediante tomografía computada. Así, el grupo de estudio quedó conformado por setenta pacientes hipertensos con RM. Se registraron las características demográficas del grupo (edad, género, factores de riesgo vasculares, presión arterial y nivel de educación). La educación fue categorizada en 3 niveles para ajustar el resultado de los test cognitivos: Nivel 1 ≤ 7 años de educación, nivel 2 entre 8 a 12 años y nivel 3 >12 años de educación.

Test neuropsicológicos

Para conocer el estatus cognitivo, todos los pacientes completaron el Mínimo Examen Cognitivo descrito en publicaciones previas (Vicario et al., 2013) que incluye: 1) el Mini-Mental Test (MMSE por sus siglas en inglés) (Folstein et al., 1975) con una escala de 0 a 30 puntos y punto de corte de acuerdo a la edad y nivel de educación, 2) el test del reloj (TR) (Cerezo et al., 2021) con una escala de 0 a 7 puntos, otorgando 3 puntos al componente ejecutivo de la prueba (dibujo y ubicación de los números) y 4 puntos al componente semántico (dibujo de las agujas), con punto de corte en 5 puntos (el Apéndice 1 muestra el sistema de puntuación utilizado por nuestro grupo de trabajo), 3) el test de denominación mini-Boston abreviado (Serrano et al., 2001) con una escala de 0 a 12 puntos y punto de corte en 9 puntos y 4) la escala de Depresión y Ansiedad Hospitalaria (HAD por sus siglas en inglés) (Wilkinson & Barczak, 1988) con una puntuación de 0 a 21 puntos por cada una de las sub-escalas (ansiedad y/o depresión) y puntos de corte entre 0 a 7 puntos "normal", entre 8 a 10 puntos "caso probable" y ≥ 11 puntos "caso" de ansiedad y/o depresión. El conjunto de los test evaluó diferentes dominios cognitivos (orientación, atención, función ejecutiva, memoria, memoria de trabajo, función visuoespacial y lenguaje), además del estatus conductual.

Neuroimágenes cerebrales (Resonancia magnética)

Las neuroimágenes cerebrales fueron obtenidas en dos resonadores de 1.5-Tesla (Phillips Ingenia y Phillips Achieva XR). El protocolo de imágenes cerebrales incluyó las secuencias convencionales (DWI, FLAIR, T1, T2 y GRE). Las LSB (hiperintensidades) fueron evaluadas mediante dos escalas visuales, la escala de Fazekas (Fazekas et al., 1987) (hiperintensidades periventricu-

lares (PV) y SB profunda) y la escala Age-Related White Matter Changes Rating (ARWMC) (Wahlund et al., 2001) para evaluar las hiperintensidades en los ganglios de la base. La secuencia T2-weighted y FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) fueron usadas en ambos casos. La escala de Fazekas otorga grados de severidad dependiendo del tamaño y confluencia de las lesiones. Las LSB periventriculares (LSB-PV) se clasifican en: grado 0 ausencia de lesiones; grado 1 "casquete o línea delgada"; grado 2 "halo" suave y grado 3 señal irregular que se extiende a la SB profunda. Las LSB profundas se clasifican en: grado 0: ausencia de lesiones o solo un foco puntuado; grado 1: presencia de lesiones puntuadas no confluentes; grado 2: presencia de lesiones inicialmente confluentes y grado 3: áreas confluentes difusas. El grado 0 es considerado siempre normal, el grado 1 normal en > 65 años, el grado 2 anormal en < 75 años y el grado 3 siempre anormal. La escala ARWMC clasifica las lesiones en los ganglios de la base en 4 grados (grado 0: ausencia de lesiones; grado 1: lesión focal ≥ 5 mm; grado 2: más de una lesión focal y grado 3: lesiones confluentes). Para evaluar la atrofia cortical global se utilizó la Global Cortical Atrophy (GCA) (Pasquier et al., 1996) en las secuencias T1 y FLAIR. Estima el ancho de los surcos otorgando el siguiente puntaje: 0 punto: ausencia de atrofia; 1 punto: atrofia leve (surcos abiertos); 2 puntos: atrofia moderada (pérdida de volumen y adelgazamiento) y 3 puntos: atrofia severa (atrofia en "hoja de cuchillo"). Para evaluar la atrofia subcortical se utilizó la misma escala (GCA) que estima la dilatación de los ventrículos laterales y 3er. ventrículo, otorgando el siguiente puntaje: 0 punto: sin dilatación; 1 punto: dilatación leve; 2 puntos: dilatación moderada y 3 puntos: dilatación severa. Para evaluar la atrofia del hipocampo, se utilizó la escala visual Medial Temporal Atrophy (MTA) (Scheltens et al., 1992) en la secuencia T1 (cortes coronales angulados al cuerpo del hipocampo y a nivel de la protuberancia anterior). La escala clasifica la atrofia del hipocampo en 4 grados (grado 0: no atrofia; grado 1: incremento de la cisura coroidal; grado 2: ensanchamiento del cuerno temporal; grado 3: pérdida del volumen del hipocampo; grado 4: pérdida severa del volumen del hipocampo).

Análisis estadístico

Las variables categóricas y sus frecuencias relativas fueron expresadas en porcentajes y las variables continuas con su media \pm desviación estándar (DE) o error estándar (SE), según correspondiera. Para las comparaciones se utilizó el análisis bivariado por datos categorizados (prueba de χ^2 ajustada) o Mann Whitney,

según la naturaleza de las variables involucradas. El análisis de regresión se realizó trabajando con un nivel de confianza del 95%. Se utilizó el software InfoStat® para el análisis estadístico.

Consideraciones éticas

El estudio "Corazón-Cerebro en Argentina" fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Alergia y Enfermedades Respiratorias (InAER). El análisis de los datos del estudio se llevó a cabo de acuerdo con las Buenas Prácticas Clínicas, la normativa local y la Declaración de Helsinki y sus enmiendas. Todos los datos de los participantes fueron tratados de forma anónima y no es posible asociar los datos con las personas que los originaron, en cumplimiento de la ley nacional de protección de datos personales (Ley N° 25.326).

Resultados

Las características demográficas, clínicas y cognitivas de la muestra están detalladas en la *Tabla 1*. La muestra de participantes con RM (n=70) comparada con la muestra de participantes sin RM (n=1204), presentaron edad promedio mayor (69.4±10.6 años vs. 60.2±13.5 años, p<0.0001), menor porcentaje de mujeres (55.7% vs. 71%, p 0.007) y mayor nivel educativo (nivel 3, 62.8% vs. 24.6%, p<0.0001). Todos los pacientes de la muestra estaban medicados con drogas antihipertensivas y su presión arterial controlada (PAS 131 ± 13.1 mm Hg, PAD 77 ± 9.5 mm Hg and PP 47 ± 22 mm Hg). Sin embargo, considerando que el diseño del estudio es de corte transversal, esta variable no fue considerada en las asociaciones, dado que no conocemos la trayectoria de la hipertensión arterial ni la adherencia de los pacientes al tratamiento.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y cognitivas de la muestra (n = 70)

	Total	Mujeres	Hombres	Valor p
N, muestra*	70	55.7 (39)	44.2 (31)	0.17
Edad (años)**	69.7±10.6	69.3±10	69.6±11.5	0.90
Nivel educación*				
Nivel 1 (≤7 años)	11.4 (8)	15.3 (6)	6.4 (2)	0.24
Nivel 2 (8-12 años)	25.7 (18)	23.0 (9)	29.0 (9)	0.57
Nivel 3 (>12 años)	62.8 (44)	58.9 (24)	64.5 (20)	0.63
Presión arterial (mm Hg)**				
PAS	131.0±13.1	133.4±14.2	127.6±11.2	0.06
PAD	77.0±9.5	77.3±10.0	76.0±8.7	0.56
PP	47±22	47±24	46±19	0.55
Factores de riesgo*				
Diabetes	20.0 (14)	17.9 (7)	22.5 (7)	0.63
Dislipemia	70.0 (49)	74.3 (29)	64.5 (20)	0.37
Tabaquismo	7.1 (5)	10.2 (4)	3.2 (1)	0.25
Test cognitivos				
MMSE	27.4±2.64	27.0±3.02	28.0±1.98	0.10
TR	5.03±2.08	4.97±1.96	5.09±2.25	0.81
Mini-Boston	10.6±1.81	10.18±1.97	11.06±1.48	0.03
HAD-A	6.8±4.1	7.6±4.2	5.8±4.0	0.07
HAD-D	6.2±4.6	6.0±4.6	6.5±4.3	0.64

PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; PP, presión de pulso; MMSE, Mini-Mental Statement Examination; TR, test del reloj; HAD-A, Hospital anxiety/depression-anxiety; HAD-D, Hospital anxiety/depression-depression.

El valor p corresponde a la diferencia de género (mujeres vs. hombres).

* Valores expresados en porcentajes y frecuencias absolutas entre paréntesis.

** Valores expresados como media ± Desvío estándar.

Los puntajes promedios obtenidos en la escala de ansiedad/depresión fueron normales (6.8 ± 4.1 y 6.2 ± 4.6 respectivamente), sin diferencias entre hombres y mujeres. Solo el 17% ($n=12$) presentó un puntaje compatible con “caso probable” de depresión. El 14.2% de la muestra presentó resultados anormales en el MMSE (cognición global) y el 45.7% en el TR (función ejecutiva + memoria semántica). Los errores cometidos en el componente ejecutivo del TR (planificación, dibujo y ubicación de los números) fueron más frecuentes que los observados en el componente semántico (dibujo de las agujas), aunque dicha diferencia no alcanzó significación estadística (58% vs. 48%, p ns). El resultado anormal del test de denominación mini-Boston fue significativamente más frecuente en mujeres que en hombres (10.18 ± 1.97 vs. 11.06 ± 1.48 ; $p = 0.03$).

La *Tabla 2* describe el daño estructural del cerebro y su localización de acuerdo con las regiones cerebrales y el género. La atrofia subcortical, salvo en la región parieto-occipital, fue más frecuente en hombres comparado con las mujeres. La misma diferencia se observó con la atrofia temporal medial (0.94 ± 0.94 vs. 1.32 ± 1.36 ; $p = 0.03$).

La *Tabla 3* muestra la asociación entre el resultado del TR (anormal/normal) y el daño estructural del cerebro. El TR anormal se asoció con la atrofia subcortical global (p 0.01) e hipocampal (p 0.05). La atrofia subcortical elevó 3 veces el riesgo de un resultado anormal en el TR (OR: 3.29, CI 95% 1.25-8.63; $p = 0.016$). Los pacientes con resultado anormal en el TR ($n=34$) presentaron un nivel educativo más bajo comparado con los pacientes con resultados normales en

el TR ($n=36$) (52.9% vs. 72.2%; p 0.09) sin alcanzar significación estadística. El test mini-Boston (memoria semántica) no se asoció con ninguno de los parámetros estudiados en la RM (escala ARWMC, Fazeckas, GCA o MTA).

El análisis de regresión lineal mostró que por cada grado de incremento en la escala de Fazekas el puntaje del TR disminuía -0.56 puntos (Coeficiente: -0.56, CI95% -1.01 -0.10, $p = 0.01$) y el MMSE -0.7 puntos (Coeficiente: -0.7, CI95% -1.27 -0.13, $p = 0.01$) (*ver Figura 1*).

La *Figura 2* muestra la asociación entre la atrofia cortical y subcortical (en diferentes regiones cerebrales) con el resultado de los test cognitivos (TR y MMSE).

Se observó una asociación inversa entre el nivel de educación y la escala de Fazekas (Nivel 1/Fazekas 2.38 ± 0.7 puntos vs. Nivel 3/Fazekas 1.41 ± 1.04 puntos; $p=0.01$).

Discusión

El hallazgo más significativo de nuestra investigación ha sido la asociación inversa entre el resultado de los test cognitivos (TR, MMSE) con la carga de LSB y la atrofia cortico-subcortical en un grupo de pacientes con hipertensión arterial. Por cada grado de incremento en la escala visual de Fazekas, el TR (función ejecutiva+ memoria semántica) disminuyó -0.56 puntos y el MMSE (cognición global) -0.70 puntos. Así, el TR y el MMSE, pero no el test mini-Boston (memoria semántica), podrían predecir el daño estructural del

Tabla 2. Daño estructural cerebral de acuerdo a su distribución regional y género ($n=70$)

Escalas	Total (media \pm DE)	Mujeres	Hombres	Valor p
LSB (Fazekas)	1.39 \pm 1.07	1.29 \pm 1.08	1.32 \pm 1.36	0.17
Atrofia cortical				
Frontal	1.17 \pm 1.19	1.16 \pm 1.16	1.19 \pm 1.23	0.72
Parieto-occipital	0.98 \pm 1.0	0.97 \pm 0.97	1.0 \pm 1.03	0.71
Temporal	1.13 \pm 1.14	1.08 \pm 1.08	1.19 \pm 1.23	0.44
Medial temporal	1.11 \pm 1.13	0.94 \pm 0.94	1.32 \pm 1.36	0.03
Atrofia subcortical				
Frontal	0.66 \pm 0.67	0.54 \pm 0.54	0.80 \pm 0.83	0.01
Parieto-occipital	0.72 \pm 0.73	0.62 \pm 0.62	0.83 \pm 0.86	0.09
Temporal	0.67 \pm 0.68	0.56 \pm 0.56	0.80 \pm 0.83	0.02
Dilatación 3er. ventrículo	0.70 \pm 0.71	0.59 \pm 0.59	0.83 \pm 0.86	0.02

LSB, lesión sustancia blanca.

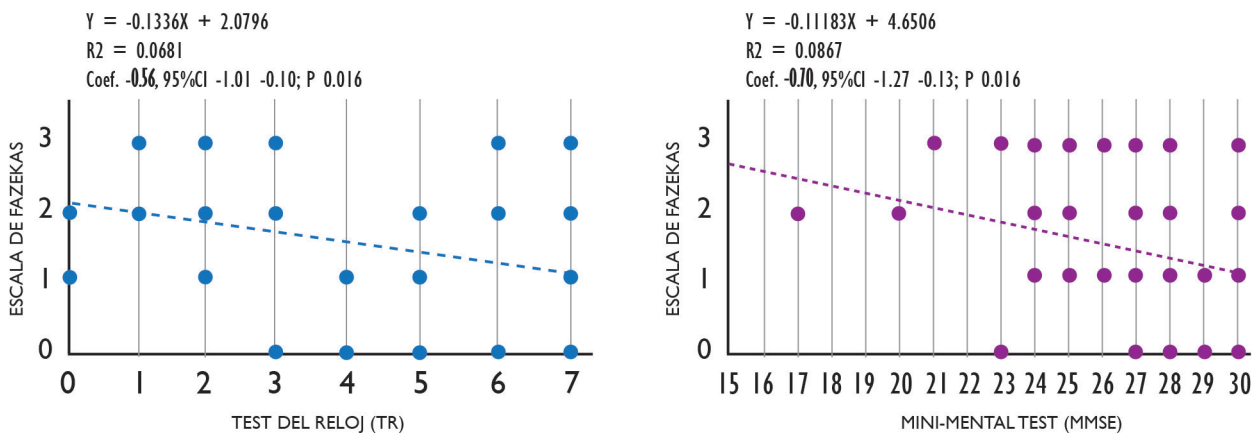
Valores expresados en media \pm DE.

Tabla 3. Asociaciones resultado del TR y lesiones estructurales cerebrales (n=70)

	TR anormal (%) (n= 34)	TR normal (%) (n = 36)	Valor p
Fazekas 0	15.0	32.4	ns
1	30.3	24.3	ns
2	36.3	18.9	ns
3	15.1	21.6	ns
Lesiones Sustancia Blanca (1)	34.3	52.7	ns
Atrofia subcortical(2)	68.7	38.8	0.01
Atrofia cortical(2)	87.5	69.4	ns
Atrofia Hipocampal	40.6	19.4	0.05

TR: test del Reloj.

Referencias: (1) Age-Related White Matter Changes Rating (ARWMC); (2) Global Cortical Atrophy (GCA).

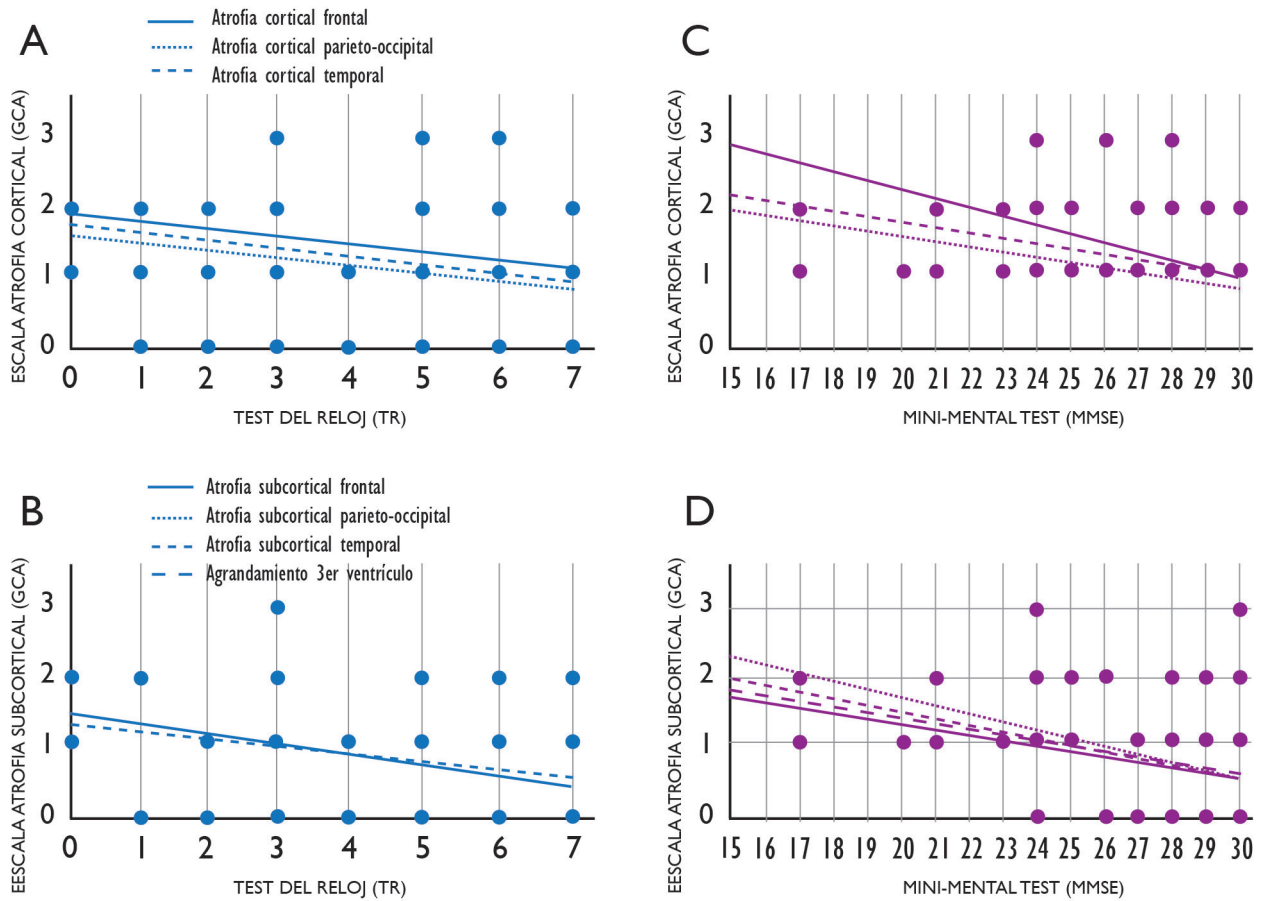
Figura 1. Modelo de análisis de regresión lineal entre LSB y test cognitivos (TR y MMSE)

cerebro (LSB y atrofia) en pacientes hipertensos. Sin embargo, debemos hacer una distinción entre el TR y el MMSE: mientras el TR fue anormal en el 45.7% de la muestra, solo el 14.2% de los hipertensos presentaron un MMSE anormal (<24 puntos). De manera que en el 85.8% restante de la muestra la asociación entre las LSB y el MMSE se observó en el rango de puntajes > 24 puntos (25 a 30 puntos), mostrando un descenso en la *performance* cognitiva pero con resultados normales. Estos resultados confirmarían la importancia de utilizar test que evalúen las funciones ejecutivas, ya que en pacientes con hipertensión arterial la "disfunción ejecutiva" podría preceder al deterioro en otros dominios cognitivos (Vicario et al. 2005; 2011; 2012; 2018) (Figura 3).

En tal sentido, en una publicación reciente, nuestro grupo de investigación ha utilizado, entre otros, el TR para identificar perfiles cognitivos en pacientes hipertensos (Labos et al., 2022). Concordante con nuestros hallazgos, otros autores han informado aso-

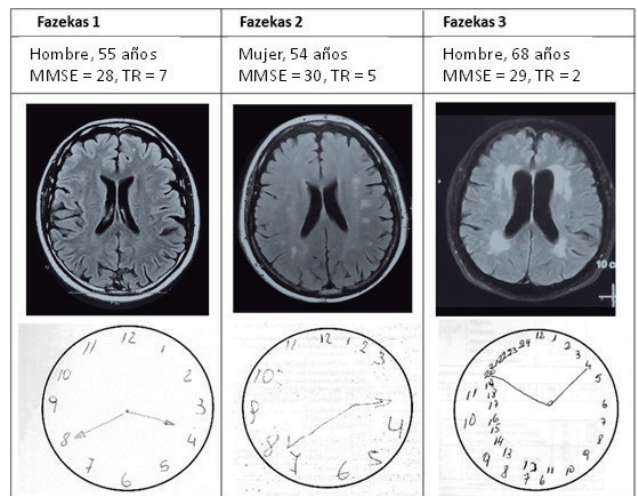
ciaciones entre el TR y la atrofia del núcleo caudado (como representativa de atrofia subcortical) en personas mayores de 70 años (Samton et al., 2005), entre TR y daños estructurales del cerebro en pacientes con demencia (Heinik et al., 2000) y entre el TR y la carga de LSB-PV (Kim et al., 2008). Las funciones ejecutivas dependen de la integridad del circuito fronto-subcortical que involucra diferentes estructuras cerebrales: la corteza prefrontal dorso-lateral, el núcleo caudado, el globo pálido y el tálamo. La hipoperfusión e isquemia cerebral causada por la EPV y mediada por la hipertensión arterial sobre la subcorteza cerebral es la causa por la cual las fibras de asociación se desmielinizan y desconectan tales circuitos. Las LSB han sido identificadas como un factor de riesgo para desarrollar deterioro cognitivo (disfunción ejecutiva) y conversión a demencia (Smith et al., 2008; Prins et al., 2005). Si bien es cierto que la edad incrementa la prevalencia de hiperintensidades observadas en la RM en la población general (11-21% en la edad media de la vida y

Figura 2. Modelo de regresión lineal entre la atrofia cortico-subcortical y los test cognitivos (TR y MMSE)



94% en la década de los 80 de la vida) (Debette & Markus, 2010), varias publicaciones han demostrado que la presión arterial elevada incrementa la carga y progresión de las LSB directamente relacionada con la falta de tratamiento y control de la hipertensión arterial. El Cardiovascular Health Study demostró, después de 11 años de seguimiento, que el incremento en la presión arterial se asociaba en forma lineal con la progresión de las LSB y *pari-passu* con el deterioro cognitivo (Longstreth et al., 2005). En una publicación más reciente, los investigadores del 3-City study, con 12 años de seguimiento, observaron que la progresión de las LSB (en especial LSB-PV) fueron asociadas con un incremento en el riesgo de demencia (OR: 1.41; p 0.009) (Kaffashian et al., 2016). Los resultados anormales del TR y el MMSE también se asociaron con la atrofia cortical y subcortical (Figura 2, tabla 3). Más aún, la presencia de atrofia subcortical incrementó más de 3 veces el riesgo de obtener un resultado anormal en el TR (OR: 3.29, p 0.016). Algunos estudios han demostrado que el incremento en la carga de LSB se asocia

Figura 3. Asociación entre la escala de Fazekas y el resultado de los test cognitivos (casos clínicos)



La “carga” de lesiones de sustancia blanca (escala de Fazekas) se asocia con el resultado anormal del TR y no con el resultado del MMSE. Abreviaturas: MMSE: Mini-Mental test; TR: test del reloj.

con la pérdida de volumen cerebral (atrofia) y el deterioro cognitivo (Godin et al., 2009). En el sub-estudio 3-City-Dijon-MRI, Godin O. y col., demostraron que las LSB (en particular las LSB-PV), fueron asociadas en forma significativa con la atrofia cerebral (volumen de sustancia gris e hipocampal) (Godin et al., 2009). Lambert y col., mostraron que la progresión de las LSB se asoció con la pérdida de la sustancia gris cerebral y la disminución anual del volumen cerebral (Lambert et al., 2016). Por último, Nitkunan y col. hallaron que la atrofia cerebral fue mayor en individuos en quienes las LSB progresaron en 2 años y esta progresión se asoció con disfunción ejecutiva (Nitkunan et al., 2011). Cuando agrupamos los pacientes de acuerdo con el resultado del TR (anormal/normal) observamos que los resultados anormales del TR se asociaron con la atrofia subcortical (68.7% vs 38.8%, $p < 0.01$) y la atrofia hipocampal (40.6% vs. 19.4%, $p < 0.05$). A pesar de estos hallazgos, no hemos podido observar que el componente semántico del TR se vea afectado en mayor grado. El desconocimiento del “umbral” por encima del cual la carga de LSB resulta en disfunción cognitiva, sumado a la falta de asociación entre la severidad de las LSB (escala de Fazekas) y la asociación observada entre el nivel de educación, TR y escala de Fazekas (altos niveles de educación presentaban un puntaje más alto en el TR y más bajo en la escala de Fazekas) podrían ser interpretados bajo el concepto de “reserva cognitiva”. Algunas publicaciones previas han sugerido que los resultados del TR deben ser interpretados con precaución en pacientes adultos mayores y en aquellos con bajo nivel de educación (<6 años) (Kim & Chey, 2010; von Gunten et al., 2008). Coincidente con estos autores, nosotros hemos observado (en publicaciones previas) una asociación inversa entre el TR anormal y el nivel de educación (Cerezo et al., 2021). Así, la reserva cognitiva podría explicar porqué algunos pacientes con carga elevada de LSB no presentan déficit funcional cognitivo. De manera que, entre el daño vascular del cerebro (LSB) y su expresión clínica (test del reloj anormal), la variable nivel educativo (reserva cognitiva) podría jugar un papel determinante. Estos resultados podrían soportar el uso del TR como potencial marcador del daño estructural del cerebro mediado por la hipertensión arterial, ajustando en forma debida su interpretación a los niveles de educación.

Nosotros entendemos que existen algunos potenciales problemas que podrían limitar los resultados de nuestra investigación. Primero, la falta de aleatoriedad, de grupo control y el uso de un diseño por conve-

nencia podrían ser una limitación relativa. Segundo, aunque la escala de Fazekas, usada en forma amplia en numerosas investigaciones, es una escala visual (dependiente del observador), no alcanza la precisión que podría obtenerse con métodos cuantitativos que miden tanto el volumen cerebral global como el volumen de las LSB. De manera que, futuras investigaciones podrían basar sus resultados con un diseño controlado y medidas cuantitativas obtenidas mediante RM. La utilización del MMSE como herramienta de tamizado en este grupo de pacientes (hipertensos) debería considerarse como una limitante, habida cuenta de la escasa sensibilidad para detectar deterioro cognitivo y más aún compromiso subcortical (funciones ejecutivas). Pero, la fortaleza más importante de nuestra investigación ha sido identificar una prueba cognitiva (TR), simple y fácil de administrar en la práctica asistencial, que permite detectar el compromiso cerebral en pacientes con hipertensión arterial. El cerebro del paciente hipertenso es un órgano en riesgo y como tal debería ser evaluado en forma sistemática. El TR, una prueba que explora múltiples dominios (función ejecutiva, planificación, visuoespacialidad, atención, memoria semántica, etc.), eficiente tanto para detectar compromisos vasculares como neurodegenerativos, podría convertirse en una herramienta de tamizado que identifica en forma temprana el compromiso cerebral mediado por la hipertensión arterial. Así como el daño estructural del cerebro (LSB y/o atrofia) detectado por la RM indica el compromiso preclínico del cerebro como órgano blanco de la hipertensión, el TR podría detectar el compromiso clínico (deterioro cognitivo) que muchas veces no estaría asociado al daño estructural del cerebro, en particular en pacientes con importante reserva cognitiva.

En conclusión, no podemos afirmar que el daño estructural del cerebro sea consecuencia exclusiva de la hipertensión arterial; sin embargo, su presencia y severidad más allá de lo esperado por la edad en pacientes hipertensos es altamente probable que esté relacionada con la hipertensión arterial. Por lo tanto, y a pesar de las limitaciones de nuestra investigación, la relevancia clínica que adquiere el estudio radica en la posibilidad de incluir al cerebro, a través de pruebas cognitivas y en particular del TR, en la evaluación y estratificación del riesgo cardio y cerebrovascular del paciente con hipertensión arterial. Aunque el TR no pretende sustituir la evaluación cognitiva exhaustiva obtenida por diferentes baterías de test, podría ser una herramienta de cribado rápida, eficiente, de bajo coste para detectar en forma precoz el daño estructural del cerebro en pacientes con hipertensión arterial.

Apéndice. Sistema de puntuación del test del reloj

Variable	Sumar 1 punto	Restar 1 punto
Número de números	Cuando hay 12 números (Se aceptan números romanos)	Cuando dibuja menos o más de 12 números o ausencia de números aislados o perseverancia en los números o remplazo de números por puntos o líneas.
Posición de los números	Cuando los números están en posición correcta. (Se aceptan los números fuera del círculo o sobre la línea pero en orden y posición correctas)	Cuando hay espacios exagerados entre los números o están agrupados en un lado o están alineados en forma vertical u horizontal o están emplazados en el cuadrante incorrecto o cuando los números están fuera del reloj.
Secuencia de los números	Cuando los números son correlativos (1 a 12)	Cuando la secuencia de números es incorrecta, distorsionada o en orden inverso.
Dos agujas	Cuando dibuja 2 agujas	Cuando dibuja solo una aguja o no dibuja ninguna.
Aguja en el 4	Cuando dibuja una aguja apuntando al 4 o ligeramente desplazada.	Cuando la aguja está señalando otro número o las 2 agujas están juntas o la aguja no se dibuja desde el centro del círculo o no está dibujada en forma clara o no dibujó una aguja.
Aguja en el 8	Cuando dibuja una aguja apuntando al 8 o ligeramente desplazada.	Los mismos criterios que para el número 4.
Longitud de las agujas	Cuando dibuja las 2 agujas de diferente longitud (el minuterero más largo).	Cuando las agujas tienen la misma longitud o cuando la longitud está invertida (la aguja que señala las 4 (hora) es más larga que la que señala los minutos).

Agradecimientos: los autores quieren agradecer la participación de la Dra. Paola Kushnir, coordinadora del Servicio de Tomografía Computada Multislice y Angiotomografía del ICBA-Instituto Cardiovascular por su contribución en la compilación de las imágenes de RM.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

Cerezo, G. H., Conti, P., De Cechio, A. E., Del Sueldo, M. & Vicario, A.; Heart-Brain Federal Network. (2021). The clock drawing test as a cognitive screening tool for assessment of hypertension-mediated brain damage. *Hypertens Riesgo Vasc*, 38(1), 13-20. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2020.08.002>

Debette, S., & Markus, H. S. (2010). The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 341, c3666. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3666>

Fazekas, F., Chawluk, J. B., Alavi, A., Hurtig, H. I. & Zimmerman, R. A. (1987). MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*, 149(2), 351-6. <https://doi.org/10.2214/ajr.149.2.351>

Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189-98. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)

Godin, O., Maillard, P., Crivello, F., Alperovitch, A., Mazoyer, B., Tzourio, C. & Dufouil, C. (2009). Association of white-matter lesions with brain atrophy markers: the three-city Dijon MRI study. *Cerebrovasc Dis*, 28(2), 177-84. <https://doi.org/10.1159/000226117>

Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E., Decarli, C., Greenberg, S. M., Iadecola, C., Launer, L. J., Laurent, S., Lopez, O. L., Nyenhuis, D., Petersen, R. C., Schneider, J. A., Tzourio, C., Arnett, D. K., Bennett, D. A., Chui, H. C., Higashida, R. T., Lindquist, R., Nilsson, P. M.,... Seshadri, S. (2011). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 42(9), 2672-2713. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496>

Heinik, J., Reider-Groswasser, I. I., Solomesh, I., Segev, Y. & Bleich, A. (2000). Clock drawing test: correlation with linear measurements of CT studies in demented patients. *Int J Geriatr Psychiatry*, 15(12), 1130-7. [https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200012\)15:12<1130::aid-gps259>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200012)15:12<1130::aid-gps259>3.0.co;2-n)

Iadecola, C., Yaffe, K., Biller, J., Bratzke, L. C., Faraci, F. M., Gorelick, P. B., Gulati, M., Kamel, H., Knopman, D. S., Launer, L. J., Saczynski, J. S., Seshadri, S., Zeki, A. I., Hazzouri, A. (2016). Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*, 68(6), e67-e94. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000053>

Kaffashian, S., Soumaré, A., Zhu, Y. C., Mazoyer, B., Debette, S. & Tzourio, C. (2016). Long-Term Clinical Impact of Vascular Brain Lesions on Magnetic Resonance Imaging in Older Adults in the Population. *Stroke*, 47(11), 2865-2869. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014695>

Kim, H. & Chey, J. (2010). Effects of education, literacy, and dementia on the Clock Drawing Test performance. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(6), 1138-1146. <https://doi.org/10.1017/S1355617710000731>

Kim, Y. S., Lee, K. M., Choi, B. H., Sohn, E. H. & Lee, A. Y. (2008). Relation between the clock drawing test (CDT) and structural changes of brain in dementia. *Arch Gerontol Geriatr*, 48(2), 218-21. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2008.01.010>

Kjeldsen, S. E., Narkiewicz, K., Burnier, M., & Oparil, S. (2018). Intensive blood pressure lowering prevents mild cognitive impairment and possible dementia and slows development of white matter lesions in brain: the SPRINT Memory and Cognition IN Decreased Hypertension (SPRINT MIND) study. *Blood Press*, 27(5), 247-248. <https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1507621>

- Labos, E., Vicario, A., Cerezo, G., Zabala, K. y Renato, A. (2022). Perfiles cognitivos en pacientes hipertensos. Utilidad del test del reloj [Cognitive profile in hypertensive patients. Usefulness of the Clock Drawing Test]. *Vertex*, 33(155), 5-12. <https://doi:10.53680/vertex.v33i155.131>
- Lambert, C., Benjamin, P., Zeestraten, E., Lawrence, A. J., Barrick, T. R. & Markus, H. S. (2016). Longitudinal patterns of leukoaraiosis and brain atrophy in symptomatic small vessel disease. *Brain*, 139(Pt 4), 1136-51. <https://doi:10.1093/brain/aww009>
- Lane, C. A., Barnes, J., Nicholas, J. M., Sudre, C. H., Cash, D. M., Malone, I. B., Parker, T. D., Keshavan, A., Buchanan, S. M., Keuss, E., James, S. N., Lu, K., Murray-Smith, H., Wong, A., Gordon, E., Coath, W., Modat, M., Thomas, D., Richards, M., Fox, N. C., & Schott, J. M. (2020). Associations Between Vascular Risk Across Adulthood and Brain Pathology in Late Life: Evidence From a British Birth Cohort. *JAMA Neurol*, 77(2), 175-183. <https://doi:10.1001/jamaneurol.2019.3774>
- Launer L. J., Ross, G. W., Petrovitch, H., Masaki, K., Foley, D., White, L. R., & Havlik, R. J. (2000). Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*, 21(1), 49-55. [https://doi:10.1016/s0197-4580\(00\)00096-8](https://doi:10.1016/s0197-4580(00)00096-8)
- Liao, D., Cooper, L., Cai, J., Toole, J. F., Bryan, N. R., Hutchinson, R. G., & Tyroler, H. A. (1996). Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*, 27(12), 2262-70. <https://doi:10.1161/01.str.27.12.2262>
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S. G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Kivimäki M., Larson, E. B., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*, 8;396(10248), 413-446. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- Longstreth, W. T. Jr., Arnold, A. M., Beauchamp, N. J. Jr., Manolio, T. A., Lefkowitz, D., Jungreis, C., Hirsch, C. H., O'Leary, D. H. & Furberg, C. D. (2005). Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*, 2005, 36(1), 56-61. <https://doi:10.1161/01.STR.0000149625.99732.69>
- Mahinrad, S., Kurian, S., Garner, C. R., Sedaghat, S., Nemeth, A. J., Moscufo, N., Higgins, J. P., Jacobs, D. R. Jr., Hausdorff, J. M., Lloyd-Jones, D. M., & Sorond, F. A. (2020). Cumulative Blood Pressure Exposure During Young Adulthood and Mobility and Cognitive Function in Midlife. *Circulation*, 141(9), 712-724. <https://doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042502>
- McGrath, E. R., Beiser, A. S., De Carli, C., Plourde, K. L., Vasan, R. S., Greenberg, S. M., & Seshadri, S. (2017). Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology*, 89(24), 2447-2454. <https://doi:10.1212/WNL.0000000000004741>
- Nitkunan, A., Lanfranconi, S., Charlton, R. A., Barrick, T. R. & Markus, H. S. (2011). Brain atrophy and cerebral small vessel disease: a prospective follow-up study. *Stroke*, 42(1), 133-8. <https://doi:10.1161/STROKEAHA.110.594267>
- Oveisgharan, S. & Hachinski, V. (2010). Hypertension, executive dysfunction, and progression to dementia: the Canadian study of Health and Aging. *Arch Neurol*, 67(2), 187-92. <https://doi:10.1001/archneurol.2009.312>
- Pantoni, L. (2010). Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristic to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*, 9, 689-701. [https://doi:10.1016/S1474-4422\(10\)70104-66](https://doi:10.1016/S1474-4422(10)70104-66)
- Pasquier, F., Leys, D., Weerts, J. G., Mounier-Vehier, F., Barkhof, F. & Scheltens, P. (1996). Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol*, 36(5), 268-72. <https://doi:10.1159/000117270>
- Prins, N. D., van Dijk, E. J., den Heijer, T., Vermeer, S. E., Jolles, J., Koudstaal, P. J., Hofman, A. & Breteler, M. M. (2005). Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain*, 128(Pt 9), 2034-41. <https://doi:10.1093/brain/awh5533>
- Samton, J. B., Ferrando, S. J., Sanelli, P., Karimi, S., Raiteri, V. & Barnhill, J. W. (2005). The clock drawing test: diagnostic, functional, and neuroimaging correlates in older medically ill adults. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 17(4), 533-40. <https://doi:10.1176/jnp.17.4.533>
- Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F., Huglo, D., Weinstein, H. C., Vermersch, P., Kuiper, M., Steinling, M., Wolters, E. C. & Valk, J. (1992). Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55(10), 967-72. <https://doi:10.1136/jnnp.55.10.967>
- Serrano, C., Allegri, R. F., Drake, M., Butman, J., Harris, P., Nagle, C. & Ranalli, C. (2001). Versión abreviada en español del test de denominación de Boston: su utilidad en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer [A shortened form of the Spanish Boston naming test: a useful tool for the diagnosis of Alzheimer's disease]. *Rev Neurol*, 33(7), 624-7.
- Smith, E. E., Egorova, S., Blacker, D., Killiany, R. J., Muzikansky, A., Dickerson, B. C., Tanzi, R. E., Albert, M. S., Greenberg, S. M. & Guttmann, C. R. (2008). Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities and brain volume in the prediction of mild cognitive impairment and dementia. *Arch Neurol*, 65(1), 94-100. <https://doi:10.1001/archneurol.2007.23>
- Tzourio, C., Laurent, S. & Debette, S. (2014). Is hypertension associated with an accelerated aging of the brain? *Hypertension*, 63(5), 894-903. <https://doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00147>
- Vicario, A. y Cerezo, G. H. (2020). El impacto cognitivo-conductual de la hipertensión [The cognitive-behavioural impact of hypertension]. *Hipertens Riesgo Vasc*, 37(3), 125-132. <https://doi:10.1016/j.hipert.2020.04.003>
- Vicario, A., Cerezo, G. H., Del Sueldo, M., Zilberman, J., Pawluk, S. M., Ló-dolo, N., De Cerchio, A. E., Ruffa, R. M., Plunkett, R., Giuliano, M. E., Forcada, P., Hauad, S., & Flores, R., Heart-Brain Research Group in Argentina with the support of the Argentine Federation of Cardiology (FAC). (2018). Neurocognitive disorder in hypertensive patients. Heart-Brain Study. *Hipertens Riesgo Vasc*, 35(4), 169-176. <https://doi:10.1016/j.hipert.2018.01.004>
- Vicario, A., Cerezo, G. H., Zilberman, J. & Taragano, F. E. (2013). Guía para la evaluación de trastornos cognitivos en pacientes con enfermedad vascular. *Rev Fed Arg Cardiol*, 42, publicación o-line. https://www.fac.org.ar/cientifica/guias/pdf/exclusivo_online.pdf
- Vicario, A., del Sueldo, M. A., Zilberman, J. M. & Cerezo, G. H. (2011). Cognitive evolution in hypertensive patients: a six-year follow-up. *Vasc Health Risk Manag*, 7, 281-5. <https://doi:10.2147/VHRM.S18777>
- Vicario, A., Del Sueldo, M., Fernandez, R.A., Enders, J., Zilberman, J. & Cerezo, G.H. (2012). Cognition and vascular risk factors: an epidemiological study. *Int J Hypertens*. Article 783696, <https://doi.org/10.1155/2012/783696>
- Vicario, A., Martinez, C. D., Baretto, D., Diaz Casale, A., & Nicolosi, L. (2005). Hypertension and cognitive decline: impact on executive function. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 7(10), 598-604. <https://doi:10.1111/j.1524-6175.2005.04498.x>
- Von Gunten, A., Ostos-Wiechetek, M., Brull, J., Vaudaux-Pisquem, I., Cattin, S. & Duc, R. (2008). Clock-drawing test performance in the normal elderly and its dependence on age and education. *European Neurology*, 60(2), 73-78. <https://doi.org/10.1159/000131895>
- Wahlund, L. O., Barkhof, F., Fazekas, F., Bronge, L., Augustin, M., Sjögren, M., Wallin, A., Ader, H., Leys, D., Pantoni, L., Pasquier, F., Erkinjuntti, T. & Scheltens, P., European Task Force on Age-Related White Matter Changes. (2001). A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*, 32(6), 1318-22. <https://doi:10.1161/01.str.32.6.1318>
- Wilkinson, M. J. & Barczak, P. (1988). Psychiatric screening in general practice: comparison of the general health questionnaire and the hospital anxiety depression scale. *J R Coll Gen Pract*, 38(312), 311-3.