

Bruno Franco [1]  
Guillermo Alfonso [1]  
Pablo Martino [1]  
Mauricio Cervigni [1][2]

*Tres hipótesis explicativas de la correlación entre hipertensión y deterioro cognitivo. Análisis de la producción actual y perspectivas futuras.*

*Three explanatory hypotheses of the correlation between hypertension and cognitive impairment. Current data analysis and future prospects.*

*Três hipóteses explicativas da correlação entre hipertensão e deterioro cognitivo. Análise da produção atual e perspectivas futuras.*

[1] Centro de Investigación en Neurociencias de Rosario (CINR-UNR). Laboratorio de Cognición y Emoción (LabCE-UNR) Universidad Nacional de Rosario

[2] Centro Interdisciplinario de Investigaciones en Psicología Matemática y Experimental (CIIPME). Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

## RESUMEN

La prevalencia de los trastornos relacionados a la hipertensión arterial es cada vez mayor en el total de la población. Este fenómeno parece relacionarse con el envejecimiento demográfico y tiene por consecuencia un incremento de los tratamientos farmacológicos crónicos. Objetivo: Revisar artículos empíricos concernientes a la correlación entre hipertensión y deterioro cognitivo publicados en base de datos digitales, con el propósito de reunir los conocimientos actuales e identificar posibles caminos para futuras investigaciones. Resultados: La correlación entre esos dos términos es abordada bajo tres explicaciones teóricas, considerando al deterioro cognitivo: 1) como desorden comórbido a patologías más abarcativas; 2) como consecuencia del daño cerebral provocado por hipertensión; y 3) como efecto indeseable de la medicación antihipertensiva. Conclusiones: Los

## ABSTRACT

Prevalence of hypertension related disorders is increasing on the total population. This phenomenon seems to be connected to population ageing and has led to an increment of chronic drug treatments. The cost of chronic treatment in this age group will increase, given the demographic changes that are anticipated. Objective: To revise empirical articles concerning to correlation between hypertension and cognitive impairment published in digital databases, responding to the purpose of collect current knowledge and identify possible pathways for future research. Results: The correlation between these two terms is summarized in three theoretical explanations, watching: 1) cognitive impairment as a comorbid disorder with hypertensive diseases, 2) hypertension as a brain damage causal that lead to cognitive impairment, and 3) cognitive impairment

## RESUMO

A prevalência de patologias relacionadas com a hipertensão está incrementando no total da população. Este fenômeno parece estar relacionado com o envelhecimento populacional, provocando também um incremento nos tratamentos com medicação crônica. O custo dos tratamentos crônicos aumentou neste rango etário provocando uma antecipação dos câmbios demográficos previstos. Objetivo: Revisar artigos empíricos concernentes à correlação entre hipertensão e deterioro cognitivo publicados em base de dados digitais, com o propósito de reunir os conhecimentos atuais e identificar possíveis caminhos para futuras investigações. Resultados: A correlação entre esses dois termos é resumida em três explicações teóricas, observando: 1) deterioro cognitivo como desordem comórbido de transtornos hipertensivos, 2) deterioro

resultados pretenden brindar una visión general del impacto de la hipertensión en el desempeño cognitivo en sus diferentes niveles. Al mismo tiempo, procuramos explicitar objetivos para nuevas investigaciones tendientes a clarificar y mejorar estas elucidaciones teóricas, al tiempo que realizamos observaciones sobre las limitaciones actuales del campo.

**Palabras clave:** hipertensión; deterioro cognitivo; drogas antihipertensivas; envejecimiento demográfico

as an undesirable effect of antihypertensive medication. Conclusions: Results pretend to provide an overview about the impact of hypertension on cognitive performance at different levels, and to formulate objectives for new investigations that could clarify and improve these theoretical elucidations.

**Keywords:** hypertension; cognitive impairment; antihypertensive drugs; population aging.

cognitivo como consequência do dano cerebral provocado por hipertensão, e 3) deterioro cognitivo como efeito indesejável da medicação anti-hipertensiva. Conclusões: Os resultados pretendem brindar uma visão geral do impacto da hipertensão no desempenho cognitivo em seus diferentes níveis; ao mesmo tempo, formular objetivos para novas investigações tendentes a clarificar e melhorar estas elucidações teóricas.

**Palavras-chave:** hipertensão; deterioro cognitivo; drogas anti-hipertensivas; envelhecimento cognitivo; estudo teórico.

Con el incremento de la esperanza de vida ha aumentado la incidencia y prevalencia de enfermedades que aparecen en edades avanzadas. La revolución demográfica del mundo occidental, caracterizada por el crecimiento explosivo de la población mayor de 65 años, hace esperable que las dimensiones del problema se tornen epidémicas en la primera mitad del siglo XXI (Gómez Viera, Rodríguez, Gómez, Fernández y González Zaldívar, 2003; Quiroga, Albala y Klaasen, 2004). Entre los trastornos considerados se encuentran las enfermedades neurodegenerativas, siendo las demencias las de mayor impacto en la salud pública por los elevados costos sociales y económicos que conllevan (Butman et. al 2003). Los individuos afectados, sus familiares y cuidadores deben enfrentar una importante pérdida de calidad de vida y una consecuente carga económica.

Los trastornos neurodegenerativos no aparecen de manera repentina sino que presentan estados inicial es de deterioro gradual, frecuentemente inadvertidos por la persona y sus familiares. Este proceso suele denominarse como deterioro cognitivo leve. Se caracteriza por una pérdida progresiva de las funciones cognitivas en un nivel superior que el atribuible al envejecimiento normal (Petersen et. al, 1999). Su identificación temprana resultaría de gran utilidad para el manejo familiar y médico del futuro paciente, así como para la planificación de estrategias compensatorias aplicables a la vida cotidiana (Albert, 2011; Artero, Petersen, Touchon y Ritchie, 2006). Cabe destacar que la conservación de la inteligencia práctica –de carácter implícito- suele atenuar los impactos del declive cognitivo en el quehacer diario de las personas que transitan un envejecimiento normal (Miranda, Pruvost, Palau, Rimoldi, Viale y Cáceres, 2015).

La hipertensión arterial (HTA) es un trastorno cardiovascular crónico y se vincula a numerosas enfermedades concomitantes. Encuentra mayor prevalencia en países de bajos y medianos ingresos, por lo que representa un obstáculo para el mejoramiento de la calidad de vida. Esta situación se agrava por el bajo

presupuesto relativo que se destina a su control (Banco Mundial, 2014). Los impactos de la HTA pueden verificarse en varios sistemas del organismo, incluyendo al sistema nervioso central. En consecuencia, la patología puede ser responsable de modificaciones cognitivas y conductuales (Ovale Jaramillo, Álvarez Diez & Ibañez Pinilla, 2012).

Estudios longitudinales en pacientes hipertensos han evidenciado que el aumento del tiempo de instalación de patología empeora el rendimiento en diversas funciones cognitivas (Birkenhäger, Forette, Seux, Wang & Staeseen, 2001). Esta relación ha sido verificada en muestras constituidas por sujetos de edad media (Sing-Manoux & Marmot, 2005), como así también en adultos mayores (Saxby, Harrington, McKeith, Wesnes & Ford, 2003).

Si bien existen diferencias en los métodos empleados para el análisis y distintas hipótesis relativas a las causas por las que el trastorno hipertensivo ocasiona el deterioro cognitivo, se constatan evidencias suficientes de la correlación.

Así, se ha podido verificar que la HTA correlaciona positivamente con el decrecimiento en memoria visual (Elias et. al, 1997) aumentando el deterioro mental global que sufre el sujeto en las últimas décadas de su vida. Se ha verificado también que pacientes hipertensos obtienen rendimientos menores en procesos cognitivos complejos, tales como la orientación espacial, el cálculo y las funciones ejecutivas, lo cual se vincularía con algunas de las expresiones comportamentales de la demencia (Arias de Castillo, 2014; Chávez-Romero, Núñez-López, Díaz-Vélez y Poma-Ortíz, 2014; Espinoza, Quijada, Chuki y Berbesi, 2017). Asimismo, los pacientes con enfermedades concomitantes a HTA ven reducida su capacidad atencional (Lama & Jeninson, 2013).

Estudios longitudinales han observado muestras de sujetos hipertensos en contraste con sujetos normotensos, logrando de esta forma aislar la condición hipertensiva y vincularla con las diferencias halladas en los resultados neuropsicológicos (Matoso, Santos, Moreira, Lourenço & Correira, 2013).

## Metodología

Se realizó una búsqueda de artículos referentes al impacto de la hipertensión arterial sobre el rendimiento cognitivo en cinco bases de datos científicas utilizando las palabras clave hypertension and cognitive impairment en las bases de datos científicas: Ebsco, Redalyc, Dialnet, Scielo y Directory of Open Access Journals. A partir de la información recabada, se realizó una categorización de las explicaciones teóricas con mayor sustento empírico para justificar la correlación entre HTA y deterioro cognitivo. En el presente artículo, se analizan las evidencias más relevantes en relación a cada una de las hipótesis y se discuten sus concordancias y divergencias. Los criterios de inclusión utilizados para los artículos analizados fueron los siguientes: abstract en inglés y publicado en el período 2000-2016. Los artículos anteriores al año 2000 que se encuentran citados refieren sólo a conceptos generales. Tratándose de un artículo teórico con objetivos exploratorios, el cribado realizado no debe ser considerado exhaustivo.

## Análisis

Habiéndose abarcado con suficiente evidencia la correlación entre la HTA y el decrecimiento de algunas funciones cognitivas, es menester detallar las causas propuestas para sostener esta relación.

Se enumerarán a continuación los tres postulados que actualmente poseen el mayor sustento empírico y que a la vez representan los ejes abordados por la mayoría de los estudios comprendidos. Así, el deterioro cognitivo ha sido considerado: 1) como desorden comórbido a patologías más abarcativas; 2) como consecuencia del daño cerebral provocado por la hipertensión; y 3) como efecto indeseable de la medicación antihipertensiva. Pese que aquí analizamos cada uno de manera independiente, la literatura indica que la relación analizada se sostendría por una convergencia de los tres. El ordenamiento

propuesto en el presente artículo responde únicamente a razones expositivas.

## Hipertensión y deterioro cognitivo relacionados por trastornos concomitantes

La HTA es una condición presente en diversos trastornos, por lo que resulta razonable suponer que el deterioro cognitivo podría ser concomitante a patologías más abarcativas. Algunas de estas enfermedades son las siguientes:

### Diabetes tipo II

El estudio de la diabetes mellitus tipo II ha arrojado importantes evidencias tendientes a demostrar la hipótesis de la concomitancia. Tratándose de un trastorno de alta morbilidad, facilita la realización de detallados estudios longitudinales que permiten evaluar su impacto en el rendimiento cognitivo (Scherthaner, 1996). La presencia de hiperglucemia parece ser una variable de importancia, ya que se ha constatado que el deterioro cognitivo tiene una intensidad menor en pacientes diabéticos sin hiperglucemia (Morris, Vidoni, Honea, Burns & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2014). Actualmente, existen datos suficientes para considerar al deterioro cognitivo como una de las consecuencias esperables de la diabetes mellitus tipo II (Yaffe et. al, 2013).

### Dislipemias

Las dislipemias se caracterizan por un cuadro sintomático que involucra como factor común la presencia de desórdenes del metabolismo. Se ha constatado el impacto que los trastornos metabólicos tienen sobre algunas expresiones tales como los estados de humor. Además, estudios recientes correlacionan positivamente la presencia de ciertos desórdenes que

pueden clasificarse como dislipemias con modificaciones negativas en la capacidad cognitiva (Bulhões et. al, 2013).

### **Obesidad**

Similares características se encuentran en la obesidad, ya que si bien esta puede considerarse como un trastorno de diagnóstico bien definido, se presenta conjuntamente con otros desórdenes en distintos sistemas del organismo. Posiblemente sea por ello que las correlaciones entre obesidad y deterioro cognitivo han devuelto, en algunos casos, resultados contradictorios (Benito-León, Mitchell, Hernández-Gallego & Bermejo-Pareja, 2013). Aunque es posible indicar que el deterioro cognitivo estaría relacionado con alguno de los trastornos específicos propios de la obesidad y no con el cuadro en sí mismo, no resultaría ilógico indagar una concomitancia más general entre obesidad y deterioro cognitivo (Sellbom & Gustand, 2011).

### **Cardiopatías**

La HTA puede constituir una de las consecuencias directas de las afecciones cardíacas, por lo que habitualmente las muestras de sujetos hipertensos integran una considerable cantidad de personas cardiopáticas. La gran variabilidad de las perturbaciones, su etiología, tiempo de instalación y grado de morbilidad, producen importantes diferencias en el impacto que puedan tener sobre el rendimiento cognitivo. Aún así, esta correlación cuenta con vasta evidencia para ser tenida en cuenta (Eggermont, De Boer, Muller, Jaschke, Camp & Scherder, 2012).

### **Trastornos cerebrovasculares**

La asociación entre trastornos de vasculatura cerebral y deterioro cognitivo –que será ampliada en el apartado 3 Hipertensión y deterioro cognitivo de este artículo– ha sido ampliamente estudiada a causa de la gran prevalencia de

demencias secundarias a accidentes cerebrovasculares y al impacto relativamente rápido de estas condiciones en la conducta del paciente (Marchant et. al, 2013).

### **Otras patologías**

Otros trastornos en diversos sistemas parecen conllevar un deterioro de la capacidad cognitiva. Se ha constatado la existencia de correlaciones entre cambios funcionales del sistema nervioso central y trastornos del sistema reproductivo, tales como hipertrofia benigna de próstata en pacientes hipotensos (Park, Rha & Ko, 2013); como así también en el sistema respiratorio presentándose en cuadros de asma (Caldera-Alvarado, Khan, Delfina, Pieper & Brown, 2013). Estas vinculaciones cuentan con cierto asidero empírico, pero las evidencias no son concluyentes. No obstante, se mencionan en la presente revisión con la pretensión de demostrar la gran diversidad de trastornos que involucran HTA y concomitan con el deterioro cognitivo.

### **Hipertensión y deterioro cognitivo relacionados por daño cerebral**

La HTA promueve cambios en el sistema arterial y en los vasos cerebrales. Estas transformaciones constituyen respuestas adaptativas a las presiones sanguíneas pulsátiles excesivas. Se produce una modificación anatómica que puede ocasionar arterosclerosis, arteriolosclerosis, engrosamiento de la pared arterial, disminución de la luz arterial e hipertrofia de la musculatura lisa. El avance de estas modificaciones aumenta el riesgo de accidentes tales como microhemorragias, infartos silentes y lesión de la sustancia blanca. La falta de irrigación sanguínea en zonas primordiales del cerebro acarrea una disminución del rendimiento neural y la correspondiente mengua en el desempeño en algunas funciones cognitivas, pudiendo ser causa de disfunción ejecutiva. Asimismo, existen evidencias para indicar que los trastornos de la presión

sanguínea pueden ser considerados como predictores de disfunciones cognitivas en edades avanzadas del paciente (Strandgaard & Edvinsson, 1989).

Una de las derivaciones posibles de la HTA es el engrosamiento de la pared basal, lo que tiende a ocasionar microangiopatías cerebrales. Estos últimos trastornos se han vinculado positivamente con el bajo rendimiento en evaluaciones de tono cognitivo global y memoria, sobre todo cuando se encuentran localizados en la región frontoparietal (Quinque et. al, 2012).

La insuficiencia de irrigación sanguínea también suele ser ocasionada por accidentes derivados de la HTA, tales como los micro infartos cerebrales o infartos cerebrales múltiples. Estos episodios pueden devenir en demencia vascular, el segundo tipo de demencia más prevalente en adultos mayores (Zhang et. al, 2012) y generar como síntomas típicos una disfunción en memoria y en al menos dos funciones cognitivas superiores (Davies, Ben-Shlomo & Martin, 2011).

Los cambios degenerativos adaptativos observados como consecuencia de la HTA provocan, en términos generales atrofia cortical. El correlato cognitivo de esta alteración tiende a agravarse conforme se acentúan los efectos anatomofisiológicos. Naturalmente, la localización del foco y la etiología de la demencia determinan el tipo de efecto cognitivo. Algunos seguimientos longitudinales describen el progreso de la demencia que se expresa en la paulatina pérdida de capacidad para realizar las tareas cotidianas y se cuantifica en un decrecimiento gradual de los indicadores neurocognitivos (Chan et. al, 2015).

Pese a que los estudios con resonancia magnética permiten delimitar las áreas afectadas por trastornos de microcirculación cerebral, sigue resultando difícil la predicción de las consecuencias cognitivas. Las limitaciones técnicas actuales no hacen posible la ponderación de lesiones vasculares de pequeña escala con la eficacia necesaria para el diseño de estrategias preventivas.

Hipertensión y deterioro cognitivo relacionado por los efectos de la medicación.

Las drogas antihipertensivas pueden clasificarse en función del mecanismo de acción que utilizan para cumplir su propósito. La mayoría se categorizan como: betabloqueadores, inhibidores de enzima de angiotensina, bloqueadores de angiotensina II, calcioantagonistas o diuréticos. Pese a que numerosos medicamentos comerciales aplican más de un principio activo, resulta útil distinguir la influencia de cada uno de los grupos en el rendimiento cognitivo.

Los betabloqueadores actúan reduciendo el ritmo y la potencia miocárdica, lo que deriva en una disminución del volumen y velocidad del flujo sanguíneo; inhibiendo la producción de renina; estimulando la producción de cininas; y generando un efecto antisimpático central. Los impactos de este tipo de drogas en la cognición pueden variar en relación a cada componente químico específico, pero en general encuentran correlación positiva con disminución en funciones mnésicas (Fogari et. al, 2003).

En cambio, los convertidores de coenzima de angiotensina producen una reducción de renina mediante la disminución de su precursor, la angiotensina. El impacto que se observa es la relajación de los vasos sanguíneos, aumentando su luz. Su administración encuentra vínculos positivos con cambios corticales, los cuales integran rasgos similares a algunos que ocasionan trastornos de memoria (Savaskan et. al, 2001).

Asimismo, son denominados bloqueadores de angiotensina II aquellas drogas que inhiben los receptores celulares de la angiotensina impidiendo su actuación en la producción de renina. En la literatura científica este tipo de droga también es conocido como bloqueadores de receptores de angiotensina. Se ha constatado que algunas drogas de este tipo podrían ser responsables de déficits en el rendimiento de memoria (Hajjar, I., Brown, L., Mack, W. J., & Chui, H., 2012).

Por otro lado, los calcioantagonistas inhiben el ingreso de calcio en las células reduciendo la tendencia al estrechamiento de las arterias pequeñas, disminuyendo la contractilidad miocárdica y las resistencias vasculares periféricas. Se ha detectado que su suministro podría actuar como fuente de cambios en el rendimiento de la memoria (Johnson, Ait-Daoud & Wells, 2000).

Las drogas diuréticas producen la eliminación de sodio mediante el sistema nefrourológico, lo que reduce el volumen del flujo circulatorio. Los datos relativos a su impacto cognitivo son llamativos, ya que algunos estudios hallaron una correlación positiva entre la administración de estas drogas y el aumento de performance en tareas de aprendizaje. Tampoco parecen ocasionar efectos negativos sobre el rendimiento de memoria (Yasar et al, 2012). A pesar de estas evidencias es necesario señalar que las drogas diuréticas no constituyen drogas antihipertensivas en sí, sino que son suministradas en estadios tempranos de este trastorno ya que contribuyen a la atenuación de algunos síntomas.

Si bien la medicación crónica puede ser necesaria para algunos cuadros hipertensivos que de otra manera derivarían de forma rápida en inconvenientes graves, es importante considerar su potencial impacto sobre el funcionamiento cerebral. El tratamiento farmacológico suele sostenerse por varias décadas, lo que podría maximizar la posibilidad de aparición de una mengua cognitiva.

### Conclusiones

La revisión de las tres explicaciones teóricas expuestas en el presente artículo parece demostrar que la relación entre hipertensión y deterioro cognitivo es un fenómeno multicausal. Por ello, cada una de las hipótesis debería estudiarse sin excluir la consideración de las restantes.

Es de esperar que el avance en determinadas técnicas de diagnóstico del sistema nervioso central permita dilucidar con mayor precisión los escenarios que actualmente solo pueden especificarse de forma

correlativa. Hacemos especial hincapié en la consideración de las ventajas y desventajas de la medicación crónica antihipertensiva, teniendo en cuenta el probado impacto negativo que la mayoría de los fármacos utilizados a tal fin provoca en la cognición. En este mismo sentido, observamos una importante desproporción en el volumen de datos científicos relacionados a funciones básicas como la memoria y la atención, respecto de los procesos superiores como las funciones ejecutivas.

Por último, sugerimos la importancia de tender hacia una homogenización de las técnicas aplicables al diagnóstico y seguimiento cognitivo.

### Discusión

Habida cuenta de la información recabada, no parece razonable cuestionar la existencia de una relación significativa entre la HTA y el deterioro cognitivo. No obstante, es menester realizar nuevas interpretaciones de los datos existentes y alentar futuras investigaciones para la evaluación diferencial del vínculo.

Como hemos mencionado, encontramos escasas referencias al impacto de la HT sobre los procesos superiores. Cabe preguntarse si la gran sensibilidad adaptativa de las funciones ejecutivas con respecto al entorno constituye un rasgo protector o, por el contrario, un rasgo de vulnerabilidad en relación los efectos de la hipertensión arterial.

En este sentido, enfatizamos la importancia del diálogo interdisciplinar y la formación íntegra de profesionales. En escenarios donde la convergencia de factores es tal que puede ser considerada como un solapamiento, el enfoque orgánico de un trastorno no debería privarnos de considerar sus derivaciones neuropsicológicas. Siendo la HTA una patología tan común como amplia en consecuencias, resulta conveniente considerar todos los impactos de su tratamiento sobre la vida cotidiana del paciente.

Creemos que el avance de técnicas diagnósticas permitirá una observación más detallada de los efectos a pequeña escala que la hipertensión produce en

determinadas estructuras cerebrales. Mientras tanto, insistimos en advertir sobre la necesidad de ponderar con precisión los beneficios y perjuicios del uso crónico de medicación antihipertensiva. Asimismo, corresponde privilegiar la generación de consensos de criterio y metodología. De otra manera, la heterogeneidad de datos, clasificaciones y pruebas limitarán la aplicación concreta de cualquier avance logrado en la investigación.

Los trastornos hipertensivos y el deterioro cognitivo son afecciones típicamente relacionadas con la franja etaria de la que se espera un mayor crecimiento demográfico en décadas venideras. Por ello, el abordaje de estas temáticas resulta de marcada importancia preventiva y epidemiológica para la contención sanitaria. De mantenerse las proyecciones poblacionales actuales, los dispositivos tendientes a la mejora de la contención e integración de estos grupos patológicos representarán objetivos de importancia y urgencia crecientes.

Teniendo en cuenta que las estrategias farmacológicas se han mostrado ineficientes en el tratamiento del deterioro cognitivo leve, reforzamos la importancia de la detección temprana, así como de los enfoques preventivos o paliativos que contemplen: la evaluación cognitiva periódica, el seguimiento clínico y psicológico, las actividades de estimulación que puedan capitalizar la capacidad neuroplástica conservada y el acompañamiento a los familiares. De esta manera, es presumible que el abordaje redunde en mejoras concretas de calidad de vida para el paciente y su entorno. 

Received: 02/05/2017

Accepted: 29/08/2017

## REFERENCIAS

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., Holtzman, D., Jagust, W., Petersen, R., Snyder, P., Carillo, M., Thies, B. & Phelps, C. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 270-279. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>.
- Arias Del Castillo, N. (2014). Influencia de la hipertensión portal en la conducta de la orientación espacial. Oviedo: Universidad de Oviedo.
- Beckett, N., Peters, R., Tuomilehto, J., Swift, C., Sever, P., Potter, J., McCormack T., Forette F., Gil-Extremera, B., Dumitrascu, D., Staessen A., Thijs, L., Fletcher A., & Bulpitt, C. (2012). Immediate and late benefits of treating very elderly people with hypertension: results from active treatment extension to Hypertension in the Very Elderly randomized controlled trial. *Bmj*, 344, d7541. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d7541>.
- Benito-León J., Mitchell A. J., Hernandez-Gallego J., Bermejo-Pareja F. (2013). Obesity and impaired cognitive functioning in the elderly: a population-based cross-sectional study (NEDICES). *Eur. J. Neurol*, 20, 899–906. Doi: 10.1111/ene.12083.
- Birkenhäger, W. H., Forette, F., Seux, M. L., Wang, J. G., & Staessen, J. A. (2001). Blood pressure, cognitive functions, and prevention of dementias in older patients with hypertension. *Archives of Internal Medicine*, 161(2), 152-156. Doi: 10.1001/archinte.161.2.152.
- Bulhões, C., Fonte, P., Mafalda J., Oliveira, R., Antunes, J. & Sousa, S. (2013). Função tiroideia, estado de humor e cognição no idoso. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 29(1), 26-35.
- Caldera-Alvarado, G., Khan, D. A., Defina, L. F., Pieper, A., & Brown, E. S. (2013). Relationship between asthma and cognition: the Cooper Center Longitudinal Study. *Allergy*, 68(4), 545-548. Doi: 0.1111/all.12125.
- Chan, L. T. A., Lynch, W., De May, M., Horton, J. C., Miller, B. L., & Rabinovici, G. D. (2015). Prodromal posterior cortical atrophy: clinical, neuropsychological, and radiological correlation. *Neurocase*, 21(1), 44-55. Doi: 10.1080/13554794.2013.860176.
- Chávez-Romero, L. M., Núñez-López, I. E., Díaz-Vélez, C., & Poma-Ortiz, J. (2014). Tamizaje de deterioro cognitivo leve en adultos mayores con enfermedad cardiovascular en un Hospital Nacional de Chiclayo, Perú. *Rev. Méd. Risaralda*, 20(1), 14-19.
- Davies, N. M., Kehoe, P. G., Ben-Shlomo, Y., & Martin, R. M. (2011). Associations of anti-hypertensive treatments with Alzheimer's disease, vascular dementia, and other dementias. *Journal of Alzheimer's Disease*, 26(4), 699.
- Eggermont, L., De Boer, K., Muller, M., Jaschke A., Kamp, O., & Scherder, E. (2012). Cardiac disease and cognitive impairment: a systematic review. *Heart*, 98(18), 1334-1340
- Espinoza, V., Quijada, M., Chuki, E. & Berbesi, M (2017) Funciones ejecutivas y síndrome metabólico en pacientes con presión arterial elevada. *Cuadernos de Neuropsicología*, 11(2), 42-54 Doi: 10.7714/cnps/11.2.204.
- Fogari, R., Mugellini, A., Zoppi, A., Derosa, G., Pasotti, C., Fogari, E., & Preti, P. (2003). Influence of losartan and atenolol on memory function in very elderly hypertensive patients. *Journal of human hypertension*, 17(11), 781-785. Doi: 10.1038/sj.jhh.1001613.

- Gómez Viera, N., Bonnin Rodríguez, B. M., Gómez de Molina Iglesias, M. T., Yáñez Fernández, B., & González Zaldívar, A. (2003) Caracterización clínica de pacientes con deterioro cognitivo. *Revista Cubana de Medicina*, 42(1), 12-17.
- Hajjar, I., Brown, L., Mack, W. J., & Chui, H. (2012). Impact of angiotensin receptor blockers on Alzheimer disease neuropathology in a large brain autopsy series. *Archives of neurology*, 69(12), 1632-1638. Doi: 10.1001/archneurol.2012.1010.
- Johnson, B. A., Ait-Daoud, N., & Wells, L. T. (2000). Effects of isradipine, a dihydropyridine-class calcium channel antagonist, on D-methamphetamine-induced cognitive and physiological changes in humans. *Neuropsychopharmacology*, 22(5), 504-512. Doi: 10.1016/S0893-133X(99)00116-5.
- Lama, C., & Jeinson, J. (2013). Función cognitiva de pacientes con retinopatía diabética atendidos en el Instituto Regional de Oftalmología durante el periodo agosto-octubre 2013. Unpublished doctoral thesis, Universidad de Trujillo, Perú.
- Lima Argimon, I., Quarti Irrigaray T., & Milnitsky Stein L. (2014). Cognitive development across different age ranges in late adulthood. *Universitas psychologica*, 13(1), 253-264. Doi: <https://doi.org/10.11144/2338>.
- Marchant N.L., Reed B.R., Sanossian N., Madison C.M., Kriger S., Dhada, R., Mack W., DeCarli C., Weiner M., Mungas D.M., Chui H.C. & Jagust W.J. The Aging Brain and Cognition: Contribution of Vascular Injury and A $\beta$  to Mild Cognitive Dysfunction. *JAMA Neurol*, 2013;70(4):488-495. Doi: 10.1001/2013.jamaneurol.405.
- Matoso, J. M. D., Santos, W. B., Moreira, I. D. F. H., Lourenço, R. A., & Correia, M. L. D. G. (2013). Elderly hypertensives show decreased cognitive performance compared with elderly normotensives. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 100(5), 444-451. Doi: <https://doi.org/10.5935/abc.20130080>.
- Michel, M. C., Heenmann, U., Schumacher, H., Mehlburger, L., & Goepel, M. (2004). Association of hypertension with symptoms of benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*, 172(4), 1390-1393.
- Miranda, A., Pruvost, P., González Palau, F., Rimoldi, M.F., Viale, M. & Cáceres, M. (2015) Perfiles neuropsicológicos: enfermedad de Alzheimer y Parkinson, Deterioro Cognitivo Leve, Trastorno Depresivo Mayor y Envejecimiento. *Cuadernos de Neuropsicología*, 9 (2), 30-48. Doi: 10.7714/cnps/9.2.202.
- Miranda Castillo, C., Mascayano Tapia, F., Roa Herrera, A., Maray Ghigliotto, F., Serrano Guerra, L. (2013). Implementación de un programa de estimulación cognitiva en personas con demencia tipo Alzheimer. *Universitas psychologica*, 12(2), 445-456. Doi: <https://doi.org/10.11144/javeriana.upsy12-2.ipec>.
- Morris, J. K., Vidoni, E. D., Honea, R. A., Burns, J. M., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2014). Impaired glycemia increases disease progression in mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging*, 35(3), 585-58. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.09.033>.
- Park, H. K., Rha, J. H., & Ko, S. B. (2013). Association between orthostatic hypotension and mild cognitive impairment in the patients with benign prostate hypertrophy. *Journal of the Neurological Sciences*, 333, e331. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2013.07.1229>.
- Paulson, O. B., Strandgaard, S., & Edvinsson, L. (1989). Cerebral autoregulation. *Cerebrovascular and brain metabolism reviews*, 2(2), 161-192.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment clinical characterization and outcome. *Archives of neurology*, 56(3), 303-308. Doi: 10.1001/archneur.56.3.303.

- Quinque, E., Arélin, K., Dukart, J., Roggenhofer, E., Streitbuerger, D., Villringer, A., Frisch S., Mueller K. & Schroeter, M. (2012). Identifying the neural correlates of executive functions in early cerebral microangiopathy: a combined VBM and DTI study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32; 1869-1878. Doi: 10.1038/jcbfm.2012.96
- Savaskan, E., Hock, C., Olivieri, G., Bruttel, S., Rosenberg, C., Hulette, C., & Müller-Spahn, F. (2001). Cortical alterations of angiotensin converting enzyme angiotensin II and AT1 receptor in Alzheimer's dementia. *Neurobiology of aging*, 21(4), 541-546.
- Saxby, B. K., Harrington, F., McKeith, I. G., Wesnes, K., & Ford, G. A. (2003). Effects of hypertension on attention, memory, and executive function in older adults. *Health Psychology*, 22(6), 587. Doi: <https://doi.org/10.1037/0278-6133.22.6.587>.
- Sellbom, K. & Gunstad, J. (2012). Cognitive Function and Decline in Obesity. *Journal of Alzheimer's Disease* 30(2), 89-95. Doi: 10.3233/JAD-2011-111073.
- Singh-Manoux, A., & Marmot, M. (2005). High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *Journal of clinical epidemiology*, 58(12), 1308-1315. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.03.016>.
- World Bank (2014). Population ages 65 and above 2013 World Development Indicators. World Bank, New York.
- Yasar, S., Lin, F. M., Fried, L. P., Kawas, C. H. Sink, K. M., DeKosky, S. T., & Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. (2012). Diuretic use is associated with better learning and memory in older adults in the Ginkgo Evaluation of Memory Study. *Alzheimer's & Dementia*, 8(3), 188-195. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.010>.
- Zhang, Y., Xu, Y., Nie, H., Lei, T., Wu, Y., Zhang, L., & Zhang, M. (2012). Prevalence of dementia and major dementia subtypes in the Chinese populations: a meta-analysis of dementia prevalence surveys, 1980–2010. *Journal of Clinical Neuroscience*, 19(10), 1333-1337. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2012.01.029>.