



# Paper de la hipertensió arterial en la demència no relacionada amb l'ictus

## **TREBALL FINAL DE GRAU**

Grau en Medicina i Cirurgia

Universitat Autònoma de Barcelona

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Autora: Verònica Torras Vives

Tutor: Dr. José Maria Suriñach Caralt

Maig 2017

Aquest treball ha estat possible gràcies a la implicació i ajuda del meu tutor, el Dr Suriñach.

*Per aspera ad astra*

## ÍNDIX

1. RESUM .....	4
2. ANTECEDENTS.....	6
a. Concepte .....	6
b. Prevalença i impacte en salut pública.....	6
c. Afectació multi orgànica.....	7
d. Factors de risc de demència.....	7
3. OBJECTIU .....	9
4. MATERIAL I MÈTODES .....	9
5. DISCUSSIÓ.....	9
a. HTA i demència relacionada amb l'ictus .....	9
b. HTA i demència no relacionada amb l'ictus .....	11
c. Possibles mecanismes fisiopatològics de la HTA i demència .....	16
d. Tractament antihipertensiu i funció cognitiva .....	18
e. Futures línies de recerca .....	19
6. CONCLUSIONS .....	21
7. BIBLIOGRAFIA .....	22

## 1. RESUM

**Antecedents:** la hipertensió arterial (HTA) és el factor de risc més important per l'ictus i consegüentment de demència. Es desconeix si la HTA per se pot causar demència.

**Objectiu:** analitzar la relació causal entre HTA i demència no relacionada amb l'ictus, la fisiopatologia i el possible efecte del tractament antihipertensiu (TAH) en prevenir el deteriorament cognitiu.

**Metodologia:** s'ha realitzat una recerca sobre la relació entre la HTA i demència relacionada o no amb l'ictus, a la base de dades PubMed.

**Discussió:** existeix una relació entre HTA en la mitjana edat i el desenvolupament de demència. Valors extrems de tensió arterial s'associen a un augment de la mortalitat. Individus amb deteriorament cognitiu podrien beneficiar-se d'una TA elevada.

**Conclusions:** el control estricte de la HTA durant la mitjana edat amb TAH precoç, pot prevenir el deteriorament cognitiu/demència. Individus en edats avançada són especialment vulnerables pel que fa a la relació HTA i funció cognitiva.

## ABSTRACT

**Background:** It is a well-recognized fact that hypertension (HT) is the most important risk factor for stroke and that it can consequently cause dementia. However, the controversy persists whether hypertension has a key role in dementia unrelated to stroke.

**Objective:** To assess the causal relationship between hypertension and dementia unrelated to stroke, the pathophysiology and the possible effects of antihypertensive drugs on cognitive impairment prevention.

**Methods:** Herein, studies published on the role of HT in dementia unrelated to stroke, were identified from PubMed database.

**Discussion:** It has been shown that there is an association between midlife hypertension and dementia. The relationship between hypertension and mortality is U-shaped. Individuals with cognitive impairment may benefit from high blood pressure values.

**Conclusions:** During midlife, tighter controls of hypertension are needed in order to start early antihypertensive treatment to prevent cognitive decline/dementia. Hypertension in very old individuals, need a special approach depending on their cognitive function.

## 2. ANTECEDENTS

En el darrers anys, la HTA com a causa de demència ha suscitat un gran interès en la comunitat mèdica, adquirint més protagonisme entre altres factors per l'enorme rellevància en la salut pública.

Degut a la gran complexitat d'aquesta entitat i els múltiples factors causals implicats, hi ha controvèrsia entre els autors sobre els valors de tensió arterial òptims, no només en la població general sinó també en funció del grup d'edat i les seves comorbiditats associades. Actualment està demostrat que la HTA és el factor de risc més important per patir un ictus i consegüentment deteriorament cognitiu o demència vascular; es desconeix si la HTA pot generar per si sola demència.

### a. Concepte

La HTA es defineix quan els valors de pressió arterial sistòlica (PAS)  $\geq 140$ mmHg i/o la pressió arterial diastòlica (PAD)  $\geq 90$ mmHg. Aquests paràmetres s'estableixen en base a assaigs clínics aleatoritzats en els quals pacients amb aquest valors de pressió arterial (PA) que han rebut tractament per reduir-la ha resultat beneficiós. Aquesta classificació és igual pels diferents grups d'edat, excepte en adolescents i nens que utilitzen unes altres taules estandarditzades.

### b. Prevalença i impacte en salut pública

Segons l'últim estudi [1] epidemiològic de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), actualment un 30-45% de la població és hipertensa i aquests percentatges augmenten a mesura que la població envellaix. La regió amb una prevalença més alta és Àfrica (46%) i la més baixa (35%) la regió de les Amèriques. S'ha observat que en els països amb un nivell socio-econòmic més elevat, hi ha una disminució de HTA comparat amb altres grups.

La HTA provoca un gran impacte en la salut pública ja que és la responsable de 9,4 milions de morts anualment en tot el món. Hi ha una diferència notable dels nivells de tensió arterial (TA) entre els diferents països. Per la complexitat en comparar els resultats, s'ha utilitzat l'ictus com a variable subrogada per mesurar la HTA.

La HTA causa un 45% de morts per malaltia isquèmica cardíaca i un 51% de morts per ictus arreu del món. El seu efecte perjudicial no només es tradueix en un augment de mortalitat global, també es manifesta en un increment de la morbiditat i en les repercussions econòmiques. La demència va generar una despesa en salut pública de \$604 bilions al 2010 i es preveu que augmenti (si bé és cert que la malaltia d'Alzheimer contribueix a un 70% dels casos i la demència vascular a un 25-30%).

### **c. Afectació multi orgànica**

En la valoració inicial de la hipertensió s'ha de confirmar el diagnòstic, valorar les possibles causes de HTA secundària, el risc cardiovascular i el dany concomitant als òrgans diana.

Es tracta d'una patologia complexa que a mesura que evoluciona provoca dany multi orgànic, tot i que en els seus estadis inicials sigui asimptomàtica. És necessari detectar-la precoçment, ja que l'actuació sobre aquesta, condiona el risc cardiovascular de l'individu. Els òrgans més susceptibles a ser danyats són el cor, els vasos sanguinis, els ronyons, la retina i el sistema nerviós.

### **d. Factors de risc de demència**

La HTA no només és el factor de risc cardiovascular modificable més important, sinó que nivells elevats i mantinguts de TA s'associen a deteriorament cognitiu i a múltiples ictus. Actualment es desconeixen els valors òptims per mantenir una funció cognitiva adequada en relació a l'edat, i està en dubte si la prevenció de la demència

o el deteriorament cognitiu està associat a la disminució de la TA per se, o bé a propietats específiques dels fàrmacs antihipertensius.

El risc a desenvolupar demència, a part de la HTA, ve determinat per altres factors, modificables i no modificables, detallats a continuació [2].

- **Edat.** El risc de demència augmenta proporcionalment a aquesta.
- **Abús d'alcohol.** Beure grans quantitats d'alcohol al llarg de la vida augmenta el risc de demència.
- **Aterosclerosis.** L'acumulació de grassa i colesterol en les artèries juntament amb un procés inflamatori condueix a un engrossiment de la paret del vas que pot provocar un ictus. S'han associat nivells elevats de LDL a un increment del risc de demència vascular i malaltia d'Alzheimer.
- **Diabetis mellitus.** La diabetis mal controlada és un factor de risc ben demostrat per ictus i malalties cardiovascular que al seu torn incrementen el risc de demència vascular.
- **Síndrome de Down.** Tendència a desenvolupar Alzheimer precoç, amb signes demència en la mitjana edat.
- **Genètica.** La possibilitat de desenvolupar demència augmenta quan un membre de la família també en pateix. Hi ha casos de mutacions concretes com per exemple, una mutació al gen TREM2 condiciona el desenvolupen de demència front-temporal precoç.
- **Malaltia mental.** Associat amb deteriorament mental lleu i deteriorament de la funció cognitiva.
- **Tabaquisme.** Propicia malalties que alenteixen o aturen la circulació al cervell.



### **3. OBJECTIU**

Els objectius del treball són (1) analitzar la relació causal entre la HTA i la demència no relacionada amb l'ictus; (2) descriure les possibles bases fisiopatològiques de la HTA i la demència; (3) avaluar la influència del tractament antihipertensiu en la possible prevenció de la demència en individus hipertensos; (4) i recollir les futures línies de treball en la recerca dels valors òptims de TA.

### **4. MATERIAL I MÈTODES**

Per realitzar la revisió sobre el rol de la hipertensió en la demència no relacionada amb l'ictus, s'ha efectuat una recerca a la base de dades "PubMed", utilitzant com a paraules claus "hypertension and dementia", "hypertension and cognitive decline", "dementia and antihypertensive", "stroke and hypertension" seleccionant entre els articles publicats en els darrers 15 anys escrits en anglès o castellà. S'ha tingut en compte aquells estudis que es cenyien més el tema d'estudi, així com les publicacions més recents i amb un major factor d'impacte.

### **5. DISCUSSIÓ**

#### **a. HTA i demència relacionada amb l'ictus**

Segons diferents estudis [3,4,5], existeix una relació causal entre la HTA i la demència en individus que han patit ictus.

Respecte els factors de risc associats a patir un ictus, la HTA és el factor predictor més potent per tots els subtipus d'ictus isquèmics (lacunars, no lacunars, cardioembòlics) [3]. Per contra, l'impacte estimat dels factors de risc tradicionals (HTA, diabetis mellitus, hipercolesterolèmia) i no tradicionals (antecedent de malaltia coronària, hipertrofia ventricle esquerra, lipoproteïna(a), factor de Von Willebrand, relació cintura-maluc) en la incidència d'ictus isquèmic, varia en cada subtipus.

Tot i que la relació causal estigui establerta, la prevalença associada segons les diferents sèries varia d'un 6% a un 30%. En un una revisió sistemàtica [4] del 2009 es comparen 73 estudis per establir la relació entre la demència associada prèviament a ictus o bé posterior a aquest. Els resultats mostren que la demència ja estava present en un 10% dels participants abans del primer ictus, un 10% la desenvolupen arran del primer i més d'un 30% va manifestar-se després d'ictus recurrents. En un altre estudi [5] dels pacients que van tenir un ictus isquèmic, un 26,3% van desenvolupar demència, mentre que dels 251 sense ictus, només és va produir en un 3,2% amb diferències estadísticament significatives.

La presència d'ictus per ell mateix és el punt de partida per la ràpida instauració de deteriorament cognitiu. De fet, té una repercussió molt superior al risc previ generat per l'exposició a factors de risc vasculars, tot i que la presència d'aquests, podrien agreujar els efectes produïts per l'ictus en la funció cognitiva. Els factors predictors de la instauració de demència prèviament a l'ictus, com l'atròfia del lòbul temporal, el sexe femení o la història familiar de demència suggereixen un rol més important de patologia primària degenerativa [4].

En un estudi prospectiu [5] de 15 anys de seguiment, es valora la prevalença de demència a l'inici de l'estudi, als 3 mesos de l'ictus, i a posteriorment de forma anual. La prevalença als 3 mesos i al seguiment anual roman estable i relativament alta (22%), s'observa que la incidència de demència ve determinada per les diferències d'edat (2% més per cada any), l'ètnia (més alta en la població negra), l'estatus socioeconòmic (incrementa un 42% en treballadors manuals) i en funció del subtipus, és a dir si es deu a l'oclusió de petits vasos (10%) o infarts lacunars (2%).

Per tant i a la vista de l'evidència comentada, s'estableix una estreta relació entre el risc de HTA i desenvolupar demència relacionada amb l'ictus. El que varia són els subtipus d'ictus més probables a provocar demència i les susceptibilitat interindividuals.

### **b. HTA i demència no relacionada amb l'ictus**

Tot i la gran quantitat d'estudis que s'han realitzat amb l'objectiu d'establir una causalitat entre la hipertensió i la demència no vinculada amb l'ictus, la relació entre ambdós continua essent controvertida. Alguns dels punts que s'han plantejat inclouen, en primer lloc si varien els efectes de la HTA sobre la funció cognitiva en relació amb l'edat de manifestació, és a dir durant la mitjana edat de la persona o bé en edats avançades. En segon lloc, descriure el fenomen de la corba J i U. En tercer lloc, si la mortalitat d'aquests individus afectats per demència s'altera en funció dels diferents valors de TA. Finalment si el tractament antihipertensiu intervé en la no instauració del deteriorament cognitiu o demència.

#### **b.1. Mitjana edat i edat avançada**

L'evidència actual indica que les persones que durant la seva mitjana edat (55-69 anys) tenen uns valors més elevats de PAS, adquireixen més risc d'una funció cognitiva intermèdia i pobre; en canvi la HTA en edat avançada (70-79 anys) no està associada a un major deteriorament cognitiu [6]. S'ha observat que per cada increment de 10 mmHg de PAS el risc augmenta en un 7% d'adquirir una funció cognitiva intermèdia (interval de confiança, IC 95%, 3-11%) i funció cognitiva pobre (IC 95%, 3-16%) independent d'antecedents d'ictus, malaltia coronària i aterosclerosi subclínica [7].

Als grups d'edat on s'observa una prevalença de deteriorament cognitiu superior són entre 40-49 i 50-59 anys. En canvi, a partir dels 60-69 anys la prevalença no varia i en el subgrup de  $\geq 70$  anys la relació s'inverteix [8].

Una possible explicació d'aquests resultats, és que com més perllongat sigui el temps d'instauració de la HTA, l'insult produït serà major i aquest fet tindrà conseqüències en forma d'un major dany cerebral.

Pel que fa a les persones d'edat molt avançada (80-97 anys), es creu que pot haver una relació entre l'edat d'inici de HTA amb el risc de demència. En un estudi [9] recent publicat el 2017, s'observa que pateixen menys demència els participants que tenen una HTA d'inici entre els 80-89 anys comparat amb aquells sense HTA; i els d'inici a partir dels 90 anys són els que tenen un risc més disminuït. Aquest resultat es poden atribuir a que en edats avançades si es disminueix la TA, es pot generar un flux insuficient per perfondre adequadament la sang als òrgans nobles com el cor, els ronyons o el cervell i com a conseqüència perjudicar la funció cognitiva

En el possible desenvolupament de la demència associada a la HTA, no només influeixen l'edat i els valors de TA per se, també la variabilitat diària d'aquesta és un factor a tenir en compte. En l'Ohasama Study [10], el primer estudi prospectiu que estudia la variabilitat diària de la TA mesurada a casa durant una mitja de 7,8 anys, destaquen dues troballes. Per una banda, la TA mesurada a casa té una associació més forta amb desenvolupar deteriorament cognitiu que els valors de TA mesurats ambulatoriament. Per altra banda, s'observa que hi ha una associació significativa en la variabilitat diària de la TA, ja que per cada increment de 1 DE en els valors de TA hi ha una associació positiva a desenvolupar deteriorament cognitiu.

## **b.2. Fenomen corba J i corba U**

En la recerca per trobar els valors de TA òptims per la població, sorgeix el fenomen de la corba J. Estudis observacionals realitzats fa més de 30 anys determinen que la relació entre la PAD tractada amb antihipertensius i l'infart de miocardi no tenen una relació lineal, sinó en forma de J. S'estableix que el risc d'infart de miocardi és superior en

aquells participants amb una PAD<90 mmHg que en aquells amb una PAD de 100-109 mmHg, és a dir, que els valors extrems ja siguin elevats o disminuïts de TA generen un risc augmentat de patir un infart.

Més endavant, aquesta relació s'estén a la mortalitat cardiovascular, a l'aparició d'ictus i demència, així com a la pressió arterial sistòlica.

En relacionar la HTA amb l'estat cognitiu (Mini Mental State Examination- MMSE) i funcional (Activitats Bàsiques de la Vida Diària-ABVD), s'estableix una relació en forma de U, és a dir, a partir d'uns valors de PAS i PAD de 141 mmHg i 85 mmHg respectivament, la disminució de 1mmHg, correspon a un augment del 0.7% i 1.1%, de risc de DC. Per contra, cada augment de 1 mmHg en la TA correspon a 1.2%, 1.8% més risc de DC [11].

### **b.3. Mortalitat en la HTA i demència**

Essent la HTA i la demència dos entitats patològiques cada vegada més prevalents, sobretot en persones en edat avançada, és necessari saber si aquest grup d'individus requereixen un maneig diferent de la HTA i quins valors estan associats a una major mortalitat. Com s'ha explicat prèviament, la mortalitat relacionada amb la HTA segueix el fenomen de la corba U. De fet segons un estudi recent [12], en participants de  $\geq 75$  anys, la menor taxa de mortalitat es troba en aquells individus amb una PAS de 165mmHg i PAD de 85mmHg. En canvi, els participants amb una PAS <120mmHg o de 120-139mmHg tenen 1,64 i 1.32 (respectivament) més risc de mortalitat, comparat amb els que tenen una PAS 160-179mmHg. No obstant, a l'avaluar aquesta relació tenint en compte l'estat cognitiu de l'individu, s'observa que valors elevats de TA (>180mmHg) s'associen a una menor mortalitat en els participants amb MMSE disminuït, però no amb aquells amb un funció preservada. En aquest estudi l'edat no va modificar la correlació entre la PAS i la mortalitat.

En edats molts avançades, la relació dels valors de TA amb la mortalitat canvia en funció de la puntuació en el MMSE. En un estudi [13] s'observa que els participants ( $\geq 85$  anys), amb un deteriorament cognitiu sever (MMSE de 0-10) i uns valors de TA elevats (PAS  $\geq 165$ ) o disminuïts (PAS  $\leq 125$  mmHg) la mortalitat incrementa en comparació amb els individus que tenen uns valors de PAS de 126-139mmHg.

Cal remarcar que en aquesta discussió s'inclouen estudis que avaluen tant la demència com el deteriorament cognitiu. El deteriorament cognitiu és una part natural de l'envelliment cerebral, les diferents formes de presentació varien en funció de la severitat del procés. Inicialment va des de deteriorament cognitiu lleu, és a dir, un deteriorament cognitiu superior a l'esperable per l'edat i l'educació de l'individu, però sense afectar les activitats bàsiques de la vida diària; fins a la demència, en el qual aquestes activitats es veuen afectades. El deteriorament de la memòria, del pensament abstracte i el judici són característiques de la demència, tot i que també s'avaluen el llenguatge, l'atenció i les funcions executives.

Pel que fa al treball, els estudis seleccionats mesuren la demència utilitzant criteris com el DMS-III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3ra edició) i NINCDS-ADRDA (National Institut of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association); en canvi pel deteriorament cognitiu, la majoria utilitza el MMSE.

Com es reflecteix en la discussió, es tracta d'un tema controvertit que tot i els múltiples estudis realitzats en els darrers anys, com els que mostren a la taula següent, alguns obtenen una relació positiva i altres negativa, persistint el dubte de quin és el maneig òptim de la TA per prevenir o disminuir el desenvolupament de deteriorament cognitiu o demència.

Relación entre hipertensión arterial y la demencia

189

Referencias	N	Edad al inicio	Seguimiento (años)	resultados
Elias <sup>56</sup>	1.702	55-88	12-14	Correlación positiva entre TA y deterioro cognitivo
Launer <sup>62</sup>	3.735	50	20-28	Correlación positiva entre TA y deterioro cognitivo
Skoog <sup>63</sup>	382	70	9-15	Correlación positiva entre TA y demencia (DA y DV)
Starr <sup>64</sup>	603	>69	4	Correlación positiva entre TA y deterioro cognitivo
Tzourio <sup>65</sup>	1.373	59-71	4	Correlación positiva entre TA y deterioro cognitivo
Launer <sup>66</sup>	3.703	50	25	Correlación positiva entre TA y deterioro cognitivo (DA y DV)
Stewart <sup>67</sup>	1.890	50	32	Curva en J entre TA y deterioro cognitivo (más evidente en DV)
Knopman <sup>68</sup>	10.963	47-70	6	Correlación positiva entre TA y deterioro cognitivo
Kivipelto <sup>69</sup>	1.449	53	21	Correlación positiva entre TA y DA
Qju <sup>52</sup>	1.270	81	4,7	Correlación positiva entre TA y DA
Piguet <sup>70</sup>	377	>75	6	Correlación positiva entre TA y deterioro cognitivo
Whitmer <sup>71</sup>	8.845	40-44	30	Correlación positiva entre TA y demencia
Glynn <sup>72</sup>	2.068	65-102	9	Curva en J entre TA y deterioro cognitivo. Encontrado en el control a los 6 años de evolución y confirmado en el control de los 9 años
Bohannon <sup>73</sup>	4.136	65-105	3	Curva en J entre TA y deterioro cognitivo
Guo <sup>53</sup>	1.736	75-101	3	Correlación negativa entre TA y deterioro cognitivo
Zhu <sup>74</sup>	924	>75	3	Correlación negativa entre TA y deterioro cognitivo
Verghese <sup>75</sup>	488	79	6,7	Correlación negativa entre TA y deterioro cognitivo
Morris <sup>54</sup>	634	>65	13	Sin correlación entre TA y DA
Freitag <sup>76</sup>	2.505	57	5	Sin correlación entre presión del pulso y DA
Bermejo-Pareja <sup>77</sup>	3.824	>65	3,2	Correlación entre TA y demencia (DA)
Posner <sup>78</sup>	1.259	>65	7	Sin correlación entre TA y DA. Correlación con DV solo si la TA elevada estaba asociada con enfermedad cardiovascular
Reitz <sup>79</sup>	918	>65	4,7	Correlación entre TA y deterioro cognitivo leve (MCI) especialmente con el tipo no amnésico

Taula 1. Extreta de: L. Reig-Puig, I Antón-Rodrigo i P. Sánchez-Ferrín. Relació entre la hipertensió arterial i la demència. 2011;28(5-6):182-195.

## **c. Possibles mecanismes fisiopatològics de la HTA i demència**

### **c.1. Desequilibri en l'autoregulació del flux cerebral**

L'autoregulació cerebral és un mecanisme que té com a objectiu mantenir un flux cerebral constant independentment de les variacions en la pressió de perfusió [14]. Es tracta d'un sistema autònom regulat per varies substàncies com l'òxid nítric, el monòxid de carboni, l'adenosina i ions de potassi. Aquesta autoregulació pot ser modificada per factors metabòlics o bé mecànics, és a dir, variacions en la paret del vas. Amb l'edat, es produeixen alteracions en la estructura, funció i organització del flux cerebral que es potencien amb la presència d'hipertensió. La HTA perllongada és responsable d'una remodelació vascular cerebral; a nivell de les grans artèries condiona l'aparició de microateromes i necrosis fibrinoides i en els vasos de petit calibre lipohialinosi, és a dir, una substitució progressiva de cèl·lules musculars llises de la paret vascular per material fibrohialinoide inert [15,16]. Aquestes alteracions condionen un aprimament i rigidesa de la paret arterial, així com una disminució de la llum del vas que dificulta l'autoregulació cerebral, induint una menor tolerància a descensos de la TA i per tant sent més susceptibles a danys i deteriorament cognitiu relacionat amb la HTA [17,18].

### **c.2. Rigidesa de la paret arterial**

La velocitat d'ona de pols (VOP) és un factor predictor significatiu de deteriorament cognitiu, indica un estudi [19] que relaciona la rigidesa de la paret arterial, mesurada com a VOP, amb el deteriorament cognitiu. Aquests resultats suggereixen que la cognició en individus hipertensos és més susceptible als canvis fisiopatològics relacionats amb l'estructura arterial i que per tant la VOP seria un objectiu per la prevenció del deteriorament cognitiu i no pas la HTA per se.



### **c.3. Canvis estructurals cerebrals: atrofia cerebral i leucoaraiosi**

Tant l'envelliment com la hipertensió estan associats a atrofia cerebral. Se sap que en l'afectació de la substància grisa, la HTA no només potencia els canvis relacionats amb l'edat, sinó que també actua a través de mecanismes específics independents de l'envelliment.

La hipertensió crònica condiciona l'aparició de major atrofia cerebral comparat amb els que no pateixen HTA, independentment de l'antecedent d'ictus [20]. A nivell de la substància blanca, amb l'envelliment de l'individu es produeix una reducció de la integritat d'aquesta, radiològicament anomenat leucoaraiosi (àrees de densitat disminuïda al TC o bé intensitat augmentada a la RM). Tot i que l'etiologia no és clara, es creu que podria ser una manifestació de la patologia dels petits vasos cerebrals.

Recentment un estudi [21] indica que el lòbul frontal és especialment sensible a la degradació de la substància blanca vinculada a la HTA, un increment en les hiperintensitats de substància blanca està relacionat amb una disminució de la memòria episòdica i funcions executives.

### **c.4. Acumulació de proteïna beta amiloide**

En estudis experimentals [22] amb ratolins en els quals se'ls hi indueix HTA hi ha un increment de l'expressió de la proteïna precursora beta amiloide causant un increment del pèptid beta-amiloide i apolipoproteïna E, que podria està relacionat amb el deteriorament cognitiu i la malaltia d'Alzheimer.

#### **d. Tractament antihipertensiu i funció cognitiva**

L'efecte del tractament antihipertensiu (TAH) en la incidència de demència és objecte d'estudi en els darrers anys. No obstant, l'objectiu primari dels estudis realitzats no ha estat la demència, a més el temps de seguiment ha estat relativament curt.

S'ha demostrat que el TAH en pacients amb antecedents d'esdeveniment cardiovascular o accident isquèmic transitori (AIT), independentment de ser normotensos o hipertensos, disminueix significativament la demència relacionada amb l'ictus [23, 24].

En canvi, pel que fa a la demència o deteriorament cognitiu en individus amb HTA i absència d'ictus, un metaanàlisi [25] conclou que el TAH en edats avançades no en redueix l'aparició. De nou, emergeix la importància de tractar la HTA de la mitjana edat per tal reduir l'efecte perjudicial en la funció cognitiva.

Pel que fa a l'eficàcia dels diferents fàrmacs antihipertensius en pacients amb HTA i sense estudis cerebro-vasculars previ, el TAH té efectes positius en el deteriorament cognitiu, independentment del fàrmac emprat [26].

Alguns fàrmacs antihipertensius poden tenir un efecte pleiotròpic beneficiós per la funció cognitiva, més enllà dels beneficis de reduir la TA, com els antagonistes del canal de calci i els antagonistes del sistema renina-angiotensina [27].

És important tenir en compte que els individus més afectats per ambdues patologies tenen una edat molt avançada, i per tant, necessiten un maneig específic. S'ha demostrat que en pacients hipertensos (PAS>160mmHg) de 80 o més anys, el tractament antihipertensiu amb Indapamida (diürètic tiazídic), de ser necessari complementat amb Perindopril (inhibidor de l'enzim convertidor d'angiotensina-IECA) redueix significativament el risc d'esdeveniments cardiovasculars i mort per totes les causes comparat amb el placebo [28].

Per això, en les últimes guies de la ESH/ESC (Societat Europea d'Hipertensió i Societat Europea de Cardiologia) es recomana iniciar tractament farmacològic en pacients octogenaris amb una PAS>160mmHm. No obstant, cal tenir en compte que aquest estudi [28] presenta certes limitacions, actualment és l'únic assaig clínic aleatoritzat que s'ha realitzat i per tant seria necessari la confirmació en un segon estudi. Degut a la significativa milloria de la branca de resposta al tractament es va haver de concloure l'estudi prematurament als 1.8 anys. A més van excloure de l'estudi a pacients amb comorbiditats importants, incloent aquells que presentaven bones condicions físiques i mentals.

#### **e. Futures línies de recerca**

Darrerament, s'ha plantejat el debat de si la hipertensió arterial es l'únic factor afavoridor de desenvolupar demència. Estudis recents [29] apunten la possibilitat que la DM sigui el principal factor. Amb un total de 51580 pacients, un estudi retrospectiu de cohorts separa en dos grups els participants en funció de si tenen DM o no. Posteriorment aquests 2 són dividits en 4 grups depenen de si presenten HTA i/o hiperlipèmia (HLP). Els resultats indiquen que hi ha un increment significatiu de risc de demència en la cohort amb DM, independentment de la presència de HTA o HLP.

Malgrat els resultats anteriors, un altre estudi actual [30] demostra que en adults no diabètics disminuir la TA <120mmHg comparat amb els que la tenen a 140mmHg, descendeix significativament els esdeveniments cardiovasculars i la mort per totes les causes. La limitació en aquest estudi radica en que s'han exclòs participants amb afectacions relacionades amb la HTA, com la insuficiència cardíaca descompensada, antecedents de accident cerebrovascular i DM.

Actualment s'està treballant amb l'índex LIBRA [31], l'objectiu és aconseguir una eina per avaluar la prevenció potencial d'un individu a patir demència. Es calcula en base a

factors modificables com HTA, DM, depressió, activitat física, obesitat, tabaquisme, malaltia coronària, abús d'alcohol i hipercolesterolèmia. S'ha associat un risc incrementat de demència en aquelles persones de mitjana edat (50-69 anys) o avançada (70-79 anys) que presenten un índex amb puntuacions altes. Tanmateix en els individus d'edat molt avançada (80-97 anys) puntuacions més elevades del índex LIBRA no augmenta el risc de demència.

Per tal d'establir els valors òptims de TA i incidir en el deteriorament de la funció cognitiva, les noves línies de recerca haurien de tenir com a objectiu primari, el rol de la HTA en la demència no relacionada amb l'ictus. Per una banda, els futurs estudis haurien de tenir un període de seguiment més llarg, que permetin observar una fluctuació dels valors de TA, ja que aquests es troben elevats entre 5-15 anys abans de l'inici de la demència (fins i tot les xifres poden reduir-se en els anys previs del debut de la malaltia). Per altra banda, cal homogeneïtzar les valoracions neuro-psicològiques utilitzades.

Els pròxims estudis pel que fa a l'efecte del TAH en el desenvolupament de demència, haurien d'abordar si els individus normotensos, també es beneficiarien de TAH pels efectes neuro-protectors d'aquests.

Finalment en individus d'edat molt avançada, s'han de realitzar estudis en els quals s'inclogui participants d'edat avançada que tinguin comorbiditats que ja és més representatiu d'aquest grup de població. De fet, en l'estudi HYVET s'estableix (i posteriorment així ho indiquen les guies de pràctica clínica) que el valor de TA en octogenaris per iniciar TAH és  $PAS \geq 160\text{mmHg}$  i l'objectiu ha de ser una  $PAS < 150\text{mmHg}$ , no obstant el valor de TA conforme el TAH podria interferir en la seguretat del pacient és desconegut.

## 6. CONCLUSIONS

- La hipertensió arterial en la mitjana edat i no en l'edat avançada està associada a un increment de deteriorament cognitiu.
- La relació entre els valors de TA i demència segueix una corba U, valors en els dos extrems es relacionen amb un increment del risc de demència.
- La instauració precoç de TAH en individus hipertensos de mitjana edat, podria prevenir el deteriorament cognitiu. És necessari realitzar controls de TA, mesurar la variabilitat diària (preferentment al domicili) i valorar la funció cognitiva.
- Alguns fàrmacs antihipertensius com els antagonistes de calci i els antagonistes del sistema renina-angiotensina, podrien tenir efectes pleiotròpics beneficiosos en la funció cognitiva.
- Cal un maneig especial de la HTA en persones amb funció cognitiva alterada, ja que aquestes es beneficiarien d'un control no tant estricte de la TA. En grups d'edat molt avançada amb demència, valors elevats ( $PAS \geq 165$ ) o disminuïts ( $PAS \leq 125$  mmHg) estan relacionats amb una major mortalitat.
- Malgrat les diferents hipòtesis, les bases fisiopatològiques de la HTA i la demència no relacionada amb l'ictus no són ben conegudes.
- És necessari la realització de més estudis on l'objectiu primari sigui el rol de la HTA en la demència no relacionada amb ictus per trobar els valors òptims de TA.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. World Health Day 2013. A global brief on hypertension. Geneva, World Health Organization, 2013.
2. National Institutes of Neurological Disorders and Stroke; National Institute on Aging. The Dementias: Hope Through Research. Natl Institues Heal. 2004;1–32.
3. Ohira T, Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Mosley TH, Folsom AR. Risk Factors for Ischemic Stroke Subtypes The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Stroke. 2006;2493–9.
4. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence , incidence , and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2009;8(11):1006–18.
5. Tatemichi TK, Desmond DW, Mayeux R, Paik M, Stern Y, Sano M, et al. Dementia after stroke: baseline frequency, risks and clinical features in hospitalized cohort. Neurology. 1999;42:1185-1193.
6. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, Alonso A, Bandeen-Roche K et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. JAMA Neurol. 2014;71(10):1218–27.
7. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia aging study. JAMA. 1995;274:1846–51.
8. Shang S, Li P, Deng M, Jiang Y, Chen C, Qu Q. The Age-Dependent Relationship between Blood Pressure and Cognitive Impairment: A Cross-Sectional Study in a Rural Area of Xi'an, China. PLoS ONE. 2016;989:1–18.

9. Hayden KM, Paganini-hill A, Bullain SS, Demoss J, Aguirre C, Brookmeyer R, et al. Age of onset of hypertension and risk of dementia in the oldest-old : The 90+ Study. *Alzheimers Dement.* 2016;1–8.
10. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, et al. Day-by-Day Variability of Blood Pressure and Heart Rate at The Ohasama Study. *Hypertension.* 2008;52:1045–51.
11. Lv Y, Zhu P, Yin Z, Sereny M, Zhang J, Qian H, et al. A U-shaped Association Between Blood Pressure and Cognitive Impairment in Chinese Elderly. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(2):193.e7-193.e13.
12. Ogliairi G, Westendorp RG, Muller M, Mari D, Sabayan B, et al. Blood pressure and 10-year mortality risk in the Milan Geriatrics 75+ Cohort Study: role of functional and cognitive status. *Age Ageing.* 2015;44(6):932–7.
13. Weidung B, Littbrand H, Nordstrom P. The association between SBP and mortality risk differs with level of cognitive function in very old individuals. *J Hypertens.* 2016;34:745-752.
14. Tadic M, Cuspidi C, Hering D. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly : blood pressure management for this global burden. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2016;1–9.
15. Anízio N, Frota F, Maia FM, Caramelli P. Hypertension and cognitive impairment A review article. *Int J Atheroscler.* 2008;3(1):28–32.
16. Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and dementia: A comprehensive review. *Ther Adv Neurol Disord.* 2009;2(4)241–60.
17. Dariusz G, Kwarciany M, Nyka W. Hypertension , Brain Damage and Cognitive Decline. *Curr Hypertens Rep.* 2013;547–58.

18. Hajjar I, Zhao P, Alsop D, Novak V. Hypertension and Cerebral Vasoreactivity: A Continuous Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Imaging Study. *Hypertension*. 2010;56:859-864.
19. Hajjar I, Goldstein FC, Martin GS, Quyyumi AA. Roles of Arterial Stiffness and Blood Pressure in Hypertension-Associated Cognitive Decline in Healthy Adults. *Hypertension*. 2016;67:01-09.
20. Firbank MJ, Wiseman RM, Burton EJ, Saxby BK, Brien JTO, Ford GA. Brain atrophy and white matter hyperintensity change in older adults and relationship to blood pressure. *J Neurol*. 2007;254:713–721.
21. Raz N, Qin Y, Rodrigue KM, Kennedy KM, Lindenberger U, Ghisletta P. White matter deterioration in 15 months: latent growth curve models in healthy adults. *NBA*. 2012;33(2):429.e1-429.e5.
22. Carnevale D, Mascio G, Andrea ID, Fardella V, Bell RD, Branchi I, et al. Cognitive Impairment , and Memory Deterioration Through Activation of Receptor for Advanced Glycation End Products in Brain Vasculature. *Hypertension*. 2012;60:188-197.
23. Tzourio P, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al. Effects of Blood Pressure Lowering With Perindopril and Indapamide Therapy on Dementia and Cognitive Decline in Patients With Cerebrovascular Disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:1069–75.
24. Webster J, Yodfat Y, Birkenha WH. The Prevention of Dementia With Antihypertensive Treatment. *Arch Intern Med*. 2002;162:2046-2052.
25. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD004034.



26. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, Bachoud-Levi AC, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens.* 2013;31(6):1073–82.
27. Rouch L, Cestac P, Hanon O, Chamontin B, Helmer C, Vellas B, et al. Antihypertensive Drugs , Prevention of Cognitive Decline and Dementia : A Systematic Review of Observational Studies , Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses , with Discussion of Potential Mechanisms. *CNS Drugs.* 2015.
28. Nikitin Y, Anderson C, Ph D, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. 2008;358(18):1887-1898.
29. Fan Y, Hsu J, Tung H, Chou C, Bai C. Increased dementia risk predominantly in diabetes mellitus rather than in hypertension or hyperlipidemia : a population-based cohort study. *Alzheimer's Res. Ther.* 2017;9(7):1–10.
30. SPRINT Research Group, Wright Jr JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103–16.
31. Vos S, Van Boxtel M, Shiepers O, Köhler S et al. Modifiable risk factors for Prevention of Dementia in Midlife, Latelife and the Oldest-Old: Validation of the LIBRA Index. *J. Alzheimers Dis.* 2017;58(2):537-547.
32. Tadic M, Cuspidi C, Hering D. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;1–9.