

Predictores de riesgo de deterioro cognitivo leve en una población de hipertensos

Predictors of Mild Cognitive Impairment in a Hypertensive Population

VALENTINA D. MÁ¹, MARÍA N. RIVERO¹, PAOLA M. SPÓSITO¹, XIMENA CUBA¹, MARIO LLORENS¹

RESUMEN

Introducción: El estatus cognitivo es considerado un biomarcador del daño vascular encefálico en la hipertensión arterial (HTA). Es fundamental en pacientes con HTA la pesquisa del deterioro cognitivo leve (DCL).

Objetivo: Valorar la presencia de factores predictores de DCL en pacientes hipertensos.

Material y métodos: Estudio observacional, transversal, en el periodo 2015-2023. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, asistidos en policlínica que hubieran realizado la Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA). Se consideró valor de MoCA alterado uno <24. Se excluyeron pacientes con dificultades motoras, sensoriales, enfermedad psiquiátrica, analfabetismo. Las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas y relativas, y para el estudio de asociación se utilizó test de Chi cuadrado. Las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar, y el estudio de diferencias se realizó con test T de Student para muestras independientes. En el análisis de regresión logística múltiple se colocaron aquellas variables significativas en el análisis univariado por el método Forward. Nivel de significación alfa = 0,05.

Resultados: 129 pacientes, mujeres: hombres 2:1; edad promedio 60 años. El 79,1 % tenía HTA grado 3, 30,4 % presentaban más de 20 años de evolución de HTA. El 52,7% tenía escolarización primaria. Un 89,4 % presentaba sobrepeso-obesidad, el 36,4 % tabaquismo, 29,7 % dislipidemia mixta. Un 65,1% presentó un valor de MoCA ≥ 24 y el 34,9 % un valor <24. En el modelo predictor logístico, las variables evolución en años de HTA, dislipidemia mixta, y enfermedad cerebrovascular fueron predictoras de riesgo de MoCA alterado. El nivel educativo terciario fue factor protector.

Conclusiones: La identificación de factores predictores de daño cognitivo es prioritaria para una acción preventiva. En este estudio las variables tiempo de evolución de la HTA, dislipidemia mixta, enfermedad cerebrovascular y nivel educativo permitieron predecir mayor riesgo de DCL.

Palabras clave: Deterioro cognitivo leve - Hipertensión arterial - Evaluación cognitiva de Montreal

ABSTRACT

Background: Cognitive status is considered a biomarker of vascular brain damage caused by hypertension (HTN). Screening for mild cognitive impairment (MCI) is essential in patients with HTN.

Objective: The aim of this study was to evaluate the presence of predictors of MCI in hypertensive patients.

Methods: We conducted an observational and cross-sectional study between 2015 and 2023. All the patients > 18 years treated in a clinic and who were evaluated with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) were included. A score < 24 in the MoCA test was considered abnormal. Patients with motor or sensory impairment, psychiatric disorders, or illiteracy were excluded. Qualitative variables are presented as absolute frequencies and percentages, and the chi-square test was used to analyze their association. Quantitative variables are expressed as mean \pm standard deviation and were compared with the independent samples t-test. All the variables with statistical significance in the univariate analysis through forward selection were included in the multiple logistic regression analysis. A p value <0.05 was considered statistically significant.

Results: A total of 129 patients were included (women-to-men ratio 2:1; mean age 60 years); 79.1 % had stage 3 HTN, time from HTN diagnosis was >20 years in 30.4 %, 52.7 % had complete primary education, 89.4 % had overweight/obesity, 36.4 %

REV ARGENT CARDIOL 2023;91:422-427. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i6.20710>

Recibido: 08/11/2023 - Aceptado: 23/11/2023

Dirección para correspondencia: Valentina Más. valentinamasportela@gmail.com

Este artículo resultó ganador del Premio Dr. Braun Menéndez - Clínica en el 49° Congreso Argentino de Cardiología



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Facultad de Medicina, UdelaR

were smokers and 29.7% had mixed dyslipidemia. A score ≥ 24 in the MoCA was present in 65.1% and 34.9% had a score < 24 . The logistic predictor model identified time from HTN diagnosis, mixed dyslipidemia and cerebrovascular disease as predictors of abnormal MoCA. A tertiary educational level had a protective effect.

Conclusions: Identifying predictors of cognitive impairment is a priority to take preventive actions. In this study, time from HTN diagnosis, mixed dyslipidemia, cerebrovascular disease and educational level were associated with cognitive impairment.

Key words: Mild cognitive impairment - Hypertension - Montreal Cognitive Assessment

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los países del mundo están experimentando un aumento en el número y la proporción de personas añosas. Según las Naciones Unidas, el envejecimiento de la población está a punto de convertirse en una de las transformaciones sociales más significativas del siglo XXI, afectando a todos los sectores de la sociedad. Uruguay inició su proceso de envejecimiento a principios del siglo XX, más temprano en comparación con los países de la región. Junto con Cuba constituyen los dos países de la región la incidencia de personas añosas es mayor. (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha liderado planes de acción internacionales en el marco del programa “Década de Envejecimiento Saludable 2021-2030” de las Naciones Unidas. Se busca promover un envejecimiento saludable, cuyo objetivo es desarrollar y mantener la capacidad funcional, y lograr bienestar en la vejez. La capacidad funcional está estrechamente relacionada con la capacidad intrínseca, definida como: “la combinación de todas las capacidades físicas y mentales de un individuo”. (2) Ello incluye a la capacidad cognitiva, y ocupa un lugar destacado en la “Atención Integrada para las Personas Mayores (ICOPE)” de la OMS. (3)

A nivel mundial la demencia, trastorno neurocognitivo mayor, es una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre los adultos mayores. En los países de altos ingresos se estima un riesgo de mortalidad dos veces y medio mayor para las personas con demencia. Aun así, es subdiagnosticada y cuando se la diagnostica, en general, está avanzada. La falta de comprensión sobre la enfermedad, sumado a la estigmatización, genera barreras para el diagnóstico precoz y la atención inmediata que necesitan los pacientes. Existe una falsa creencia de que los problemas de memoria son una parte normal del envejecimiento y que no se puede hacer nada al respecto. (4)

En la etapa previa a la aparición de la demencia se encuentra el deterioro cognitivo leve (DCL) y la queja subjetiva de memoria o queja cognitiva (QC). El DCL es un síndrome clínico caracterizado por la alteración en la memoria u otra función cognitiva, con poca o nula afectación del funcionamiento diario del paciente. Es una entidad clínico-patológica definida, que identifica sujetos que están en un estado intermedio entre el envejecimiento normal y la demencia. El curso evolutivo del DCL es variable, y puede evolucionar hacia la demencia, estacionarse o regresar, lo que lo

define como un importante blanco de diagnóstico y terapéutica. (5-7)

Los criterios diagnósticos para el DCL son: quejas por olvidos frecuentes, alteración objetiva de al menos un dominio cognitivo basado en test neuropsicológicos (ajustados para la edad y nivel educacional), con actividades de la vida diaria intactas y en ausencia de diagnóstico de demencia. (5,6)

La Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) es una herramienta elaborada como cribado del DCL con buenos resultados en la literatura internacional. Este instrumento de tamizaje ha sido traducido en varios idiomas y validado en varios países. Los resultados han mostrado una alta consistencia interna y validez predictiva. (8) Evalúa 6 dominios cognitivos (memoria, capacidad visuoespacial, función ejecutiva, atención/concentración/memoria de trabajo, lenguaje y orientación), con una escala total de 30 puntos. Los valores menores que 26 son indicadores de DCL con una sensibilidad de 89% y una especificidad 75%. En una cohorte de 137 pacientes asistidos en el Hospital Maciel, Montevideo - Uruguay, el punto de corte del MoCA < 24 se asoció a una sensibilidad de 88,9% y especificidad de 78,9% para DCL. (9)

En la patogenia del DCL, tanto en el origen como en la evolución, se describen factores ambientales y genéticos. Entre los primeros destacan el menor nivel educativo, la depresión en la vejez, la pérdida de audición, el aislamiento social y los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) como la hipertensión arterial (HTA). Se estima que más del 80% de los hipertensos no se encuentran adecuadamente controlados y la HTA no controlada ni tratada se asocia con deterioro cognitivo y demencia. (10,11)

El estatus cognitivo es considerado internacionalmente como un biomarcador del daño vascular encefálico producido por la HTA. La guía de la Sociedad Europea de HTA de 2023 aconseja la realización de pruebas cognitivas durante la evaluación clínica de pacientes hipertensos, de allí la importancia de contar con test de tamizaje adecuados para las consultas clínicas. El 30% de los pacientes hipertensos sin compromiso de otros órganos presenta daño vascular del cerebro y deterioro de las funciones cognitivas. El tiempo de evolución de la HTA, la gravedad y variabilidad de las cifras tensionales, así como la pérdida del patrón fisiológico *dipper* están asociados con peor función cognitiva. (12,13)

Por este motivo el propósito de este trabajo fue valorar la presencia de factores predictores de DCL en una población de hipertensos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, de corte transversal durante el período comprendido entre mayo de 2015 y enero de 2023, en la Policlínica de HTA del Hospital Maciel en Montevideo, Uruguay. Los pacientes asistidos en dicha policlínica otorgan un consentimiento informado genérico, y posteriormente se ingresan los datos de forma anónima a la base de datos.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que hubieran realizado el test de MoCA. Se excluyeron pacientes con dificultades motoras, sensoriales, enfermedad psiquiátrica o analfabetismo.

Para el presente trabajo se estudiaron las siguientes variables:

- Sexo: hombres y mujeres.
- Edad: en años.
- Nivel educativo: definido según último año aprobado. Se clasifican en primaria incompleta (menos de 6 años aprobados), primaria completa (6 años aprobados), secundaria incompleta (entre 7 y 11 años aprobados), secundaria completa (12 años aprobados), terciaria incompleta y terciaria completa (según haya finalizado o no la currícula correspondiente).
- HTA: presión arterial sistólica (PAS) mayor que o igual a 140 mmHg o PA diastólica (PAD) mayor que o igual a 90 mm Hg.
- Evolución de la HTA: en años desde el diagnóstico.
- Gravedad de la HTA (según ESC 2018): Grado 1 PAS 140-159 y/o PAD 90-99 mm Hg, Grado 2 PAS 160-179 y/o PAD 100-109 mm Hg, Grado 3 PAS mayor que 179 y/o PAD mayor que 109 mm Hg.
- Peso: en kg, por balanza en consultorio.
- Talla: en cm, por tallímetro portátil.
- Sobre peso: índice de masa corporal (IMC), según fórmula, entre 25 y 30 kg/m².
- Obesidad: IMC mayor que 30 kg/m².
- Diabetes mellitus (DM): glucemia de ayuno igual a o mayor que 126 mg/dL o glucemia al azar mayor que 200mg/dL.
- Dislipidemia mixta: colesterol total mayor que 190 mg/dL y/o colesterol LDL mayor que 115 mg/dL y/o colesterol HDL menor que 40 mg/dL (hombres) o 46 mg/dL (mujeres), y triglicéridos mayores que 150 mg/dL. (14)
- Enfermedad cardiovascular preexistente: diagnóstico previo en historia clínica de cardiopatía isquémica (CI), insuficiencia cardíaca (IC), enfermedad arterial periférica de miembros inferiores, accidente cerebrovascular (ACV) y/o ataque isquémico transitorio (AIT).
- QC: olvidos frecuentes referidos por paciente o acompañantes.
- Deterioro cognitivo: menor al punto de corte óptimo para la población en estudio

Se consideró alterado un test de MoCA <24 puntos.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas y relativas, y para el estudio de asociación se utilizó test de Chi cuadrado. Las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar, y el estudio de diferencias se realizó con test T de Student para muestras independientes. En el análisis de regresión logística múltiple se colocaron aquellas variables significativas en el análisis univariado por el método Forward. Nivel de significación alfa = 0,05 El software estadístico fue STATA v.17.0.

Consideraciones éticas

El estudio fue evaluado por parte del Comité de Ética del Hospital Maciel. El mismo se realizó en el marco de lo dispuesto

por el Decreto Nacional 158/19 respecto a la investigación con seres humanos y la Declaración de Helsinki en su versión del año 2000. Se cuidaron los aspectos de confidencialidad de los pacientes, y en todos los casos se solicitó el consentimiento informado para formar parte de la base de datos.

RESULTADOS

Se incluyeron 129 pacientes, 68,2 % (88) de sexo femenino, con un promedio de edad para el conjunto de la población de 60,0 ± 1,1 años. El 79,1 % presentaba HTA grado 3. El 30,4 % tenía más de 20 años de evolución de HTA.

Con respecto al nivel educativo el 52,7 % presentaba primaria incompleta o completa. Respecto de los FRCV, el 89,4 % presentaba sobrepeso y/u obesidad, 36,4 % eran tabaquistas, y 29,7 % dislipidémicos. El 65,1 % presentaron MoCA ≥24 puntos, y 34,9 % MoCA <24 puntos.

En el análisis univariado no se observaron diferencias entre ambos grupos, MoCA alterado vs MoCA no alterado, para las variables sexo, gravedad de HTA, sobrepeso u obesidad, tabaquismo, enfermedad arterial periférica, CI, IC, fibrilación auricular.

Las variables que presentaron diferencia estadísticamente significativa en el análisis univariado se presentan en la Tabla 1. Tras el análisis de regresión logística multivariado quedaron definidas como variables predictoras independientes las incluidas en la Tabla 2.

Se observa que el modelo final predictor queda conformado por el tiempo de evolución de HTA de más de 20 años, la presencia de dislipidemia mixta, ACV/AIT, y nivel educativo terciario. La queja subjetiva solo se manifestó en el modelo univariado, y perdió valor estadístico en el multivariado.

DISCUSIÓN

La HTA es el principal factor de riesgo vascular para daño cognitivo; la edad al momento del diagnóstico y el tiempo de evolución son predictores significativos de deterioro cognitivo. A mayor tiempo peor performance en las funciones ejecutivas y memoria lógica inmediata. (15-17) En la población en estudio, el tiempo de evolución de la HTA mayor a 20 años se mostró como el principal predictor de riesgo para MoCA alterado.

La HTA se ha asociado con una reducción del razonamiento abstracto (disfunción ejecutiva), una desaceleración de la velocidad de procesamiento mental y, con menos frecuencia, déficits de memoria. (18)

En el trabajo de Muela et al, el grado de HTA y el nivel educacional han sido también reportados como los mejores predictores de DCL en sujetos con HTA. Los dominios cognitivos más afectados fueron: lenguaje, velocidad de procesamiento, dominio visoespacial y de memoria. (19)

La guía de la Sociedad Europea de HTA 2023 señala que en los mayores de 65 años se debe considerar la realización de *screening* con pruebas de detección cognitiva breves como el Mini Mental test, pero hace

Tabla 1. Diferencias entre pacientes con y sin MoCA alterado

Variables	MoCA alterado <24 (n = 45)	MoCA no alterado ≥24 (n = 84)	Valor p
Nivel educativo, n (%)			
Primaria incompleta	16 (35,6)	13 (15,5)	
Primaria completa	9 (20,0)	30 (35,7)	
Secundaria incompleta	10 (22,2)	22 (26,2)	<0,001
Secundaria completa	2 (4,4)	2 (2,4)	
Terciaria incompleta	1 (2,2)	5 (6,0)	
Terciaria completa	2 (4,4)	7 (8,3)	
Sin datos	5 (11,1)	5 (6,0)	
Edad, años, media ± DE	66,1 ± 1,6	56,8 ± 1,3	< 0,001
Evolución HTA, años, n (%)			
< 5 años	6 (18,9)	18 (31,6)	
5 a 10 años	7 (21,9)	12 (21,1)	< 0,001
11 a 20 años	2 (6,3)	17 (29,8)	
> 20 años	17 (53,1)	10 (17,5)	
Dislipemia mixta, n (%)	14 (37,8)	25 (6,4)	< 0,001
Diabetes, n (%)	16 (41,0)	22 (26,5)	0,029
Enfermedad CV establecida, n (%)	20 (55,6)	28 (38,4)	0,003
ACV/AIT, n (%)	12 (33,3)	14 (19,2)	0,004
Queja cognitiva, n (%)	21(56,8)	30(40,5)	0,047

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; CV: cardiovascular; DE. Desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; MoCA: evaluación cognitiva de Montreal

Tabla 2. Modelo multivariado de predicción de DCL. Predictores independientes

Variable	OR	IC 95%
Nivel educativo terciario	0,43	(0,19-0,71)
Evolución HTA > 20 años	5,33	(2,28-7,31)
Dislipidemia mixta	2,07	(1,06-4,89)
ACV/AIT	1,82	(1,25-3,89)

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; HTA DCL: deterioro cognitivo leve HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio

mayor hincapié en el MoCA. Un resultado de MoCA menor que 24, o menor que 26 y quejas subjetivas de pérdida de memoria, debe ser derivado con el neurólogo o geriatra. (12)

La población incluida en este trabajo se caracteriza por ser en su mayoría de hipertensos grado 3 de la clasificación de la ESC 2018. Esto puede deberse en parte a que se asisten en un policlínica especializada en HTA de difícil control. Sin embargo, en este trabajo el grado de HTA no ha demostrado diferencia significativa entre los grupos con MoCA con y sin alteración. El nivel educativo se muestra en este estudio como protector cuando es terciario. Es reconocido el alto nivel educativo como

indicador de “reserva cognitiva”. Se denomina así a la capacidad de las redes neuronales para hacer un uso flexible y eficiente a la hora de afrontar la patología. En el deterioro cognitivo, la mayor reserva cognitiva implica mayor capacidad para hacer frente a la integridad de la sustancia blanca y de esta forma modular las alteraciones cerebrales estructurales. (20)

Los FRCV son más comunes en los pacientes con deterioro cognitivo en comparación con aquellos cognitivamente normales. Existe amplia evidencia de los efectos dañinos de estos y la aterosclerosis subclínica en la salud del cerebro, demostrando que las patologías cerebrovasculares y neurodegenerativas coexisten y conducen conjuntamente a la demencia lo que explicaría el antecedente de ACV y AIT como predictor de riesgo. (21) En esta población el único FRCV predictor de peor función cognitiva fue la dislipidemia mixta, esto podría deberse al relativamente bajo número de pacientes.

La QC es un motivo de consulta frecuente, representando un porcentaje importante de los pacientes atendidos en unidades de memoria a nivel mundial. Jonker et al. (2000) encontraron una incidencia del 25-56 %. En Karolinska Memory Clinic (Huddinge, Suecia), el porcentaje de QC fue del 38 % en 2005. (22, 23) Es considerada el estadio previo al DCL, y un factor de riesgo para la demencia. En una cohorte japonesa de

3672 participantes, la QC se asoció a un riesgo mayor de demencia en participantes con función cognitiva intacta, que en aquellos con deterioro cognitivo. (HR 4,95, IC 95 % 1,52–16,11, $p = 0,008$). (24)

La QC en la población en estudio sólo se manifestó como factor predictor en el modelo univariado, pero perdió significación estadística en el multivariado. Wang et al. no encontraron relación entre QC y demencia. Estudiaron a 543 individuos procedentes de una zona rural a los que se administraron 2 evaluaciones, espaciadas en 3 años. En ambas evaluaciones, las QC se correlacionaron con peor rendimiento en los test neuropsicológicos, pero no encontraron deterioro longitudinal. (25) Tomando en cuenta lo evidenciado en el contexto del estudio de Rotterdam, es posible que el tipo de población, rural, con bajo nivel educativo, redujera el valor predictivo de la QC. En general, la mayoría de los estudios longitudinales indican una asociación positiva, aunque modesta, entre QC y deterioro futuro. (26) La identificación de individuos en este estadio preclínico tendría una doble utilidad: el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas con el fin de retrasar el inicio de la enfermedad, y una reducción en la prevalencia mundial de demencia en los próximos 40 años. (27)

Limitaciones

La población en estudio tiene un sesgo vinculado a que son pacientes que se asisten en una policlínica de sub-especialidad con alto porcentaje de hipertensos grado 3 y sobrepeso- obesidad.

CONCLUSIÓN

La identificación de factores predictores de daño cognitivo es prioritaria a la hora de prevenir el desarrollo y la progresión de la demencia vascular. Se destacan el tiempo de evolución de la HTA, la dislipidemia mixta, la enfermedad cerebrovascular y el nivel educativo en relación con el daño cognitivo. En el futuro, es necesario determinar qué grupo de individuos serían candidatos a una intervención precoz.

BIBLIOGRAFÍA

- Brunet N, Márquez C. Envejecimiento y personas mayores en Uruguay. En: Calvo J. Atlas sociodemográfico y de la desigualdad del Uruguay. 1era ed. Montevideo: Ediciones Trilce; 2016:5-22
- Sum G, Lau LK, Jabbar KA, Lun P, George PP, Munro YL, et al. The World Health Organization (WHO) Integrated Care for Older People (ICOPE) Framework: A Narrative Review on Its Adoption Worldwide and Lessons Learnt. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;20:154. <https://doi.org/10.3390/ijerph20010154>
- Atención integrada para las personas mayores (ICOPE). Guía sobre la evaluación y los esquemas de atención centrados en la persona en la atención primaria de salud. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020.
- Demencia: una prioridad de salud pública. Organización Mundial de la Salud & Organización Panamericana de la Salud. Recuperado a partir de: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/98377>.
- Monastero R, Mangialasche F, Camarda C, Ercolani S, Camarda R. A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2009;18:11-30. <https://doi.org/10.3233/JAD-2009-1120>
- Michon A. The concept of mild cognitive impairment: relevance and limits in clinical practice. *Front Neurol Neurosci*. 2009;24:12-9. <https://doi.org/10.1159/000197880>.
- De León L, Rivero C, Escovar L, Guerrini V. Trastornos cognitivos: diagnósticos diferenciales. *Arch Med Int*. 2013;35:27-9.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:695-9. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Spósito P, Llorens M. Utilidad del MoCa (Montreal Cognitive Assessment) como test de cribado para el deterioro cognitivo leve en población de hipertensos. *Rev Urug Med Interna*. 2022;7:44-52.
- Vicario A, Vainstein NE, Zilberman J, Del Sueldo M, Cerezo GH. Hipertensión arterial: otro camino hacia el deterioro cognitivo, la demencia y las alteraciones conductuales. *NEUROL ARG*. 2010;2:226-33. [https://doi.org/10.1016/S1853-0028\(10\)70070-7](https://doi.org/10.1016/S1853-0028(10)70070-7)
- Stuhec M, Keuschler J, Serra-Mestres J, Isetta M. Effects of different antihypertensive medication groups on cognitive function in older patients: A systematic review. *Eur Psychiatry*. 2017;46:1-15. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.07.015>
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41:1874-2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>.
- Vicario A, Cerezo HG. Why should we must evaluate cognitive function in hypertensive patients? *Brain Disorders & Therapy*. 2021;10:1000135.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-88. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Goldstein FC, Levey AI, Steenland NK. High blood pressure and cognitive decline in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61:67-73. <https://doi.org/10.1111/jgs.12067>
- de Heus RAA, Tzourio C, Lee EJL, Opozda M, Vincent AD, Anstey KJ, et al. VARIABLE BRAIN Consortium; Claassen JAHR, Tully PJ. Association Between Blood Pressure Variability With Dementia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021;78:1478-89. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17797>
- Paradela R, Martino L, Torres L, Ferreira N, Cabella B, Detogni A, et al. Time of hypertension is differently associated with cognitive impairment. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75 (11_Supplement_1) 2023
- Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, et al. American Heart Association Council on Hypertension; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2016;68:e67-e94. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000053>
- Muela HC, Costa-Hong VA, Yassuda MS, Moraes NC, Memória CM, Machado MF, et al. Hypertension Severity Is Associated With Impaired Cognitive Performance. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e004579. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004579>.
- Mortamais M, Portet F, Brickman AM, Provenzano FA, Muraskin J, Akbaraly TN, Berr C, et al. Education modulates the impact of

white matter lesions on the risk of mild cognitive impairment and dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014;22:1336-45. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.06.002>

21. Parikh NS, Gottesman RF. Midlife Cardiovascular Risk Factors, Subclinical Atherosclerosis, and Cerebral Hypometabolism. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:899-901. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.046>

22. Jonker C, Geerlings MI, Schmand B. Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15:983-91. [https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200011\)15:11<983::aid-gps238>3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200011)15:11<983::aid-gps238>3.0.co;2-5)

23. Andersson C. Predictors of cognitive decline in memory clinic patients. [Doctoral thesis]. Stockholm: Karolinska Institutet, Karolinska University; 2007.

24. Tsutsumimoto K, Makizako H, Doi T, Hotta R, Nakakubo S, Makino K, et al. Subjective Memory Complaints are Associated

with Incident Dementia in Cognitively Intact Older People, but Not in Those with Cognitive Impairment: A 24-Month Prospective Cohort Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017;25:607-16. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.12.008>

25. Wang PN, Wang SJ, Fuh JL, Teng EL, Liu CY, Lin CH, et al. Subjective memory complaint in relation to cognitive performance and depression: a longitudinal study of a rural Chinese population. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:295-9. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2000.tb02649.x>

26. Verhaaren BF, Vernooij MW, de Boer R, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension*. 2013;61:1354-9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00430>

27. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2007;3:186-91. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.04.381>