



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**Variabilidad de la presión arterial como factor asociado a  
deterioro cognitivo y atrofia cerebral**

**Antonio Palasí Franco**

# VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL COMO FACTOR ASOCIADO A DETERIORO COGNITIVO Y ATROFIA CEREBRAL

---

TESIS DOCTORAL

**Antonio Palasí Franco**

DIRECTORES:

**Dra. Mercè Boada Rovira**

**Dr. José Álvarez Sabín**

TUTOR:

**Dr. José Álvarez Sabín**

Programa de Doctorado en Medicina, Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona, 2021



*“Variability is the law of life” -Sir William Osler*

Lo imposible sólo tarda un poquito más

A mi familia

A mis maestros

A los directores de tesis

A Pilar, Olga, Nuria, Joan y a todos los colaboradores necesarios e imprescindibles para que esta tesis haya visto finalmente la luz

# ABREVIATURAS

24hwSD	<i>24-hour standard deviation</i>
ABVD	actividades básicas de la vida diaria
ADAS-COG	del inglés, <i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale</i>
AIVD	actividades instrumentales de la vida diaria
ARV	del inglés, <i>Average Real Variability</i>
ATM	atrofia temporal medial
CV	coeficiente de variación
DC	deterioro cognitivo
DCL	deterioro cognitivo leve
DM	diabetes mellitus
DLP	dislipemia
DRS-2	del inglés, <i>Dementia Rating Scale-2nd version</i>
DS	desviación estándar
EA	enfermedad de Alzheimer
EPVC	enfermedad de pequeño vaso cerebral
FLAIR	del inglés, <i>fluid attenuated inversion recovery</i>
FR	factor de riesgo
HTA	hipertensión arterial
IDDD	del inglés, <i>The Interview for Deterioration of Daily Activities Living in Dementia</i>

ISSYS	del inglés, <i>Investigating Silent Strokes in hYpertensives, a magnetic resonance imaging Study</i>
LSB	lesiones de sustancia blanca
MAPA	monitorización ambulatoria de la presión arterial
MDPA	monitorización domiciliaria de la presión arterial
MMSE	del inglés, <i>Minimal State Examination</i>
MoCA	del inglés, <i>Montreal Cognitive Assessment</i>
PA	presión arterial
PAD	presión arterial diastólica
PAS	presión arterial sistólica
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
STRIVE	del inglés, <i>STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging</i>
VIM	variabilidad independiente de la media
VPA	variabilidad de presión arterial
WAIS	del inglés, <i>Weschler Adult Intelligence Scale</i>
WMS	del inglés, <i>Weschler Memory Scale</i>

# ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Comparación entre las etiologías de las demencias según el diagnóstico clínico y el diagnóstico neuropatológico tras la autopsia.	33
FIGURA 2. Factores determinantes y relevancia pronóstica de los diferentes tipos de variabilidad de presión arterial.	45
FIGURA 3. Tipos de patrones de variabilidad circadiana de la presión arterial.	47
FIGURA 4. Limitaciones de la Desviación Estándar como índice de medición de la variabilidad de la presión arterial.	59
FIGURA 5. Esquema de las visitas del estudio.	92
FIGURA 6. Diagrama de flujo de pacientes del estudio de la variabilidad de presión arterial a corto plazo.	95
FIGURA 7. Diagrama de flujo de pacientes del estudio de la variabilidad de presión arterial a largo plazo.	98
FIGURA 8. Determinación de la presión arterial acumulada.	104
FIGURA 9. Posibles transiciones cognitivas entre las dos visitas del estudio.	110
FIGURA 10. Ejemplos de puntuaciones de la escala de Scheltens.	112
FIGURA 11. Regiones anatómicas evaluadas en la escala de progresión de Rotterdam.	114

# ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. Criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve y demencia.	28
TABLA 2. Factores de riesgo modificables para el desarrollo de demencia y sus riesgos relativos según la edad de aparición.	34
TABLA 3. Tipos de variabilidad de la presión arterial, métodos de medida y mecanismos determinantes.	52
TABLA 4. Tests cognitivos utilizados en el estudio y funciones cognitivas evaluadas.	101
TABLA 5. Puntuaciones de la escala de Scheltens.	112
TABLA 6. Principales características demográficas basales de los pacientes.	120
TABLA 7. Diagnósticos cognitivos en las dos visitas y transiciones cognitivas entre ambas visitas.	122
TABLA 8. Características demográficas y asociación de los FR vascular con los cambios evolutivos en el diagnóstico cognitivo.	123
TABLA 9. Tabla 10. Diferencias en las puntuaciones de la DRS-2 entre la visita basal y la de seguimiento.	125
TABLA 10. Índices calculados de VPA a largo plazo y de PA acumulada.	127
TABLA 11. Análisis univariante de la asociación entre las medidas de VPA a largo plazo y los cambios evolutivos en el diagnóstico cognitivo.	129
TABLA 12. Riesgo de DCL incidente y DCL estable en relación con las medidas de variabilidad de PA visita a visita.	132
TABLA 13. Asociación de variabilidad de PA visita a visita con rendimiento cognitivo en la DRS.	135
TABLA 14. Asociación de variabilidad de PA visita a visita con atrofia de los hipocampos medida mediante escala Scheltens.	140

TABLA 15. Progresión de las LSB en relación con los índices de VPA a largo plazo.	141
TABLA 16. Índices calculados de VPA a corto plazo y de PA medias diurnas y nocturnas.	144
TABLA 17. Análisis univariante de la asociación entre las medidas de VPA a corto plazo y los cambios evolutivos en el diagnóstico cognitivo.	146
TABLA 18. Riesgo de DCL incidente y DCL estable en relación con las medidas de variabilidad de PA a corto plazo.	149
TABLA 19. Factores demográficos y de riesgo cardiovascular asociados a los patrones circadianos.	153
TABLA 20. Proporciones de los patrones circadianos dentro de las diferentes transiciones cognitivas.	154
TABLA 21. Diferencias de los valores de los índices de VPA entre la visita basal y la de seguimiento.	156
TABLA 22. Asociación de variabilidad de PA visita a visita con atrofia de los hipocampos medida mediante escala Scheltens.	158
TABLA 23. Progresión de las LSB en relación con los índices de VPA a corto plazo.	160



# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>17</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>21</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>25</b>
• <b>1.1 DETERIORO COGNITIVO</b>	<b>27</b>
1.1.1 Descripción	27
1.1.2 Transiciones entre estados cognitivos	28
1.1.3 Etiología	30
○ 1.1.3.1 Entidades etiológicas del deterioro cognitivo leve	30
○ 1.1.3.2 Entidades etiológicas de las demencias	31
1.1.4 Factores de riesgo	33
1.1.5 Hipertensión arterial como factor de riesgo de deterioro Cognitivo	35
○ 1.1.5.1 En edades medias de la vida (40-65 años)	36
○ 1.1.5.2 En edades avanzadas (más de 65 años)	37
• <b>1.2 VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL: UN NUEVO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR</b>	<b>38</b>
1.2.1 Concepto histórico de variabilidad de la presión arterial y relevancia clínica	38
1.2.2 Tipos de variabilidad de la presión arterial	

y factores determinantes	43
○ 1.2.2.1 Variabilidad de la presión arterial	
a muy corto plazo	44
○ 1.2.2.2 Variabilidad de la presión arterial	
a corto plazo	45
▪ Variabilidad circadiana	46
▪ Variabilidad no circadiana	48
○ 1.2.2.3 Variabilidad de la presión arterial	
a medio y largo plazo	49
1.2.3 Índices de medición de la variabilidad	
de presión arterial	51
○ 1.2.3.1 Índices de dispersión en torno a la	
media de presión arterial	54
▪ Desviación estándar	54
▪ Coeficiente de variación	55
▪ <i>24 h Weighted standard deviation</i>	56
▪ Variabilidad independiente de la media	57
○ 1.2.3.2 Índices de variabilidad que tienen en cuenta	
la secuencia temporal de medidas	57
▪ <i>Average Real Variability</i>	57
○ 1.2.3.3 Recomendaciones en el uso de los	
diferentes índices de medición	58
• <b>1.3 VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL</b>	
<b>COMO FACTOR ASOCIADO A DETERIORO COGNITIVO</b>	<b>59</b>

1.3.1 Deterioro cognitivo y variabilidad de la presión arterial a corto plazo	62
○ 1.3.1.1 Estudios de variabilidad circadiana	62
○ 1.3.1.2 Estudios de variabilidad no circadiana	64
1.3.2 Deterioro cognitivo y variabilidad de la presión arterial a largo plazo	66
1.3.3 Mecanismos potenciales de asociación entre variabilidad de presión arterial y deterioro cognitivo	69
○ 1.3.3.1 Alteraciones estructurales cerebrales	70
▪ Lesiones cerebrovasculares isquémicas	70
▪ Mecanismos asociados a la neurodegeneración	70
○ 1.3.3.2 Alteraciones en la funcionalidad vascular cerebral	72
<b>2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b>	<b>75</b>
<b>3. HIPÓTESIS</b>	<b>79</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	<b>83</b>
<b>5. MÉTODOS</b>	<b>87</b>
• <b>5.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO</b>	<b>89</b>
5.1.1 Estudio ISSYS	89
○ 5.1.1.1 Objetivos y población del estudio ISSYS	89
○ 5.1.1.2 Diseño del estudio ISSYS	90
5.1.2 Muestra de pacientes de la tesis doctoral	

y procedimientos realizados	91
○ 5.1.2.1 Monitorización ambulatoria 24 horas de la presión arterial. Estudio de la variabilidad de la presión arterial a corto plazo	92
○ 5.1.2.2 Determinaciones de la presión arterial en las consultas de Atención Primaria durante los 4 años de seguimiento. Estudio de la variabilidad de la presión arterial a largo plazo	96
○ 5.1.2.3 Exploraciones cognitivas	99
○ 5.1.2.4 Resonancia Magnética Cerebral	102
• <b>5.2. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DE INTERÉS</b>	<b>103</b>
5.2.1 Determinación de la presión arterial media en la MAPA y de la presión arterial acumulada a largo plazo	103
5.2.2 Cálculo de los índices de variabilidad de presión arterial	105
○ 5.2.2.1 Desviación estándar de la presión arterial	106
○ 5.2.2.2 Coeficiente de variación de la presión arterial	106
○ 5.2.2.3 <i>Average Real Variability</i>	107
○ 5.2.2.4 Patrones circadianos	107
5.2.3 Diagnóstico de las transiciones cognitivas	108
5.2.4 Evaluación de los parámetros de la RMN craneal	110
○ 5.2.4.1 Atrofia de los hipocampos	110
○ 5.2.4.2 Progresión de la enfermedad de pequeño vaso cerebral	113
• <b>5.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>115</b>

<b>6. RESULTADOS</b>	<b>117</b>
• <b>6.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA</b>	<b>119</b>
6.1.1. Variables sociodemográficas	119
6.1.2. Transiciones cognitivas entre el estado de normalidad y DCL	121
6.1.3 Factores de riesgo asociados a las transiciones cognitivas	122
6.1.4 Evolución de la puntuación de la escala DRS-2 entre las dos visitas del estudio	124
• <b>6.2 ESTUDIOS DE VPA A LARGO PLAZO</b>	<b>126</b>
6.2.1. Estudios con las transiciones cognitivas	127
6.2.2. Estudios con el declinar cognitivo medido con la DRS-2	133
6.2.3. Estudios con RMN craneal	138
○ 6.2.3.1 Evaluación de la atrofia de los hipocampos	138
○ 6.2.3.2 Evaluación de la progresión de la EPVC	141
• <b>6.3 ESTUDIOS DE VPA A CORTO PLAZO</b>	<b>143</b>
6.3.1 Estudio prospectivo de la relación entre la VPA a corto plazo basal (MAPA basal) y los cambios cognitivos cuatro años después	144
○ 6.3.1.1 Relación con las transiciones cognitivas	145
○ 6.3.1.2 Relación con las puntuaciones de la escala DRS-2	150

6.3.2 Estudio de la relación entre las alteraciones circadianas en la MAPA basal y la cognición cuatro años después	151
6.3.3 Estudio de la relación entre las diferencias de VPA a corto plazo (entre las dos MAPA) y los cambios cognitivos cuatro años después	155
6.3.4. Estudios con RMN craneal	157
○ 6.3.4.1 Evaluación de la atrofia de los hipocampos	157
○ 6.3.4.2 Evaluación de la progresión de la EPVC	158
<b>7. DISCUSIÓN</b>	<b>162</b>
<b>8. CONCLUSIONES</b>	<b>173</b>
<b>9. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>177</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>181</b>
<b>11. APÉNDICES</b>	<b>211</b>
• 11.1 APÉNDICE A. Estudios que asocian HTA y deterioro cognitivo	212
• 11.2 APÉNDICE B. Principales índices de medición de la VPA	219
• 11.3 APÉNDICE C. Estudios que asocian VPA con cognición	222

## RESUMEN

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de patología cardiovascular, así como para el deterioro cognitivo leve (DCL) y la demencia. Tradicionalmente, este riesgo se ha atribuido a las cifras de presión arterial (PA) medias. Sin embargo, la presión arterial es una medida fisiológica sujeta a una gran variabilidad que puede ser estudiada tanto a corto plazo (dentro de 24 horas) como a largo plazo (entre semanas, meses o años). Recientemente ha surgido una evidencia creciente de que la variabilidad de la presión arterial (VPA) podría estar asociada, independientemente de las cifras medias de presión arterial, a un mayor riesgo de patología cardiovascular y de deterioro cognitivo. Se han descrito diferentes índices para medir esta VPA. Entre los más usados se encuentran la desviación estándar (DS), el coeficiente de variación (CV) y la *Average Real Variability* (ARV). Las metodologías más frecuentes para determinar estos índices serían a partir de la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) para definir la variabilidad en 24 horas (VPA a corto plazo) y mediante la determinación de la presión arterial entre diferentes visitas separadas por meses o años (VPA a largo plazo o visita a visita). Existe, además, una variabilidad circadiana producida por una caída fisiológica de la presión arterial nocturna respecto a la diurna que también puede determinarse mediante la MAPA. En función del porcentaje de esta caída se distinguen cuatro patrones circadianos (*dipping*, *nondipping*, *rising* y *extreme dipping*).

La VPA tanto a corto como a largo plazo se ha visto asociada con la función cognitiva y con el desarrollo de atrofia cerebral. Mientras que la relación entre la VPA a largo plazo y el deterioro cognitivo está bien establecida y la evidencia apunta a que se relaciona con un mayor declinar cognitivo y con mayor riesgo de desarrollar demencia, los estudios sobre VPA a corto plazo y cognición, por el contrario, muestran resultados discordantes. Por otra parte, la asociación entre ambos tipos de VPA y DCL, estado cognitivo que puede preceder a la demencia, ha sido poco estudiada y no se ha hecho de forma prospectiva.

El objetivo de esta tesis es estudiar la VPA a corto y a largo plazo en una cohorte de pacientes hipertensos y determinar de forma prospectiva su asociación con el declive cognitivo, con las transiciones entre los estados de normalidad cognitiva y DCL y con la presencia de atrofia cerebral en la región temporal medial tras 4 años de seguimiento.

Para ello se seleccionó una muestra de 361 pacientes hipertensos del estudio ISSYS (*Investigating Silent Strokes in Hypertensives, a magnetic resonance imaging Study*), que fueron evaluados mediante dos visitas (basal y seguimiento) separadas cuatro años. En cada visita se realizó una MAPA (que se usó para calcular los índices de VPA a corto plazo y los patrones circadianos), una evaluación cognitiva y una RMN craneal. Entre ambas visitas se realizaban los controles habituales de PA en Atención Primaria, que fueron también recogidos para calcular la VPA a largo plazo. En las dos visitas se pasó la *Dementia Rating Scale-second edition* (DRS-2) y se determinó en cada sujeto el estado de normalidad cognitiva o DCL. Dependiendo del estado cognitivo entre ambas visitas, se definieron cuatro transiciones cognitivas: cognición normal estable, DCL estable, DCL incidente y DCL regresor al estado de normalidad cognitiva. Todo ello permitió conocer la VPA a corto y largo plazo de la muestra y analizar su relación con el declinar en las puntuaciones de la DRS-2, con las transiciones cognitivas entre las dos visitas y con la presencia de atrofia cerebral evaluada en la región temporal medial mediante la escala visual de Scheltens.

Para la VPA a largo plazo, los modelos de regresión logística mostraron que tanto elevaciones de la DS (OR 1.14, IC 95% 1.01-1.29), como del CV (OR 1.19, IC 95% 1.02-1.40) y de la ARV (OR 1.11, IC 95% 1.01-1.22) de la presión arterial sistólica (PAS) tuvieron un mayor riesgo de DCL incidente independientemente de las cifras de PA acumulada. Estas asociaciones persistían tras categorizar estos índices de VPA en cuartiles (cuartil superior respecto al resto). La puntuación Z de la escala DRS-2 se relacionó de manera negativa en los modelos de regresión lineal con el CV de la PAS ( $\beta$  -0.03, IC 95% -0.06 a -0.01) y la ARV de la PAS ( $\beta$  -0.02, IC 95% -0.04 a -0.02). La subescala de función ejecutiva de la DRS-2 se relacionó también con la DS de la PAS ( $\beta$  -0.02, IC 95% -0.04 a 0.00). La presencia de atrofia temporal medial

se asoció a los cuartiles superiores de la DS de la PAS (OR 2.13, IC 95% 1.01-4.48) y de la CV de la PAS (OR 2.35, IC 95% 1.14-4.82). No hubo asociación entre la VPA a largo plazo y la progresión de las lesiones isquémicas de sustancia blanca entre las dos RMN craneales.

Por lo que respecta a los índices de VPA a corto plazo calculados de la MAPA basal no se observaron asociaciones con el riesgo de desarrollar DCL incidente. La ARV de la presión arterial diastólica (PAD) del periodo diurno se asoció a mayor riesgo de DCL estable entre las dos visitas (OR 1.35, IC 95% 1.01-1.82). En cambio, la PAS media diurna se asoció de manera positiva a la presencia de DCL estable entre las dos visitas (OR 1.05, IC 95% 1.02-1.10) y de manera negativa con el DCL incidente (OR 0.93, IC 95% 0.89-0.98). Se calcularon también las diferencias entre los índices de VPA de ambas MAPA y no mostraron asociaciones significativas con las transiciones cognitivas. En cuanto a las puntuaciones de la DRS-2 y de sus subescalas, no se observó asociación para la mayoría de los índices de VPA. Únicamente se detectó una asociación positiva para la ARV de la PAS diurna con las puntuaciones totales de la DRS-2 medida cuatro años después ( $\beta$  0.05, IC 95% 0.03-0.09). No hubo asociaciones entre los patrones circadianos y las diferentes transiciones cognitivas. No se observaron asociaciones entre la atrofia temporal medial o la progresión de las lesiones isquémicas de la sustancia blanca y los índices de VPA a corto plazo, tanto expresados de manera continua como categorizados por cuartiles.

En conclusión, la información proveniente de nuestra investigación nos permite afirmar que varios índices de VPA a largo plazo se asocian al riesgo de DCL incidente, al declive de las puntuaciones en los tests cognitivos y a la presencia de atrofia cerebral en la región temporal medial, independientemente de los niveles de presión arterial. Por otro lado, estas asociaciones no se encontraron o se relacionaron de manera inversa para los índices de VPA a corto plazo.

En este sentido, la VPA a largo plazo calculada a partir de las determinaciones de la PA entre diferentes visitas podría tener más utilidad como posible predictor de deterioro cognitivo leve y de atrofia cerebral que la VPA a corto plazo.



## ABSTRACT

Hypertension is one of the most important risk factors for the development of cardiovascular disease, as well as for mild cognitive impairment (MCI) and dementia. Traditionally, this risk has been attributed to mean blood pressure (BP) levels. However, blood pressure is a physiological measure with a great variability that can be studied in a short-term (within 24-hours) and in a long-term (within weeks, months or years). Recent and growing evidence suggests that blood pressure variability (BPV) may be associated with a higher risk of cardiovascular disease and cognitive impairment, independently of mean BP. Different indexes have been described to measure this BPV. The most commonly used are standard deviation (SD), coefficient of variation (CV) and the average real variability (ARV). Different methodologies to calculate these indexes include ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) to define 24-hour variability (short-term BPV) and BP measurements in different separated visits between months or years to define visit-to-visit variability (long-term BPV). In addition, there is a circadian BPV caused by a physiological fall between daytime and nighttime BP, that can be also measured with ABPM. According to the percentage of this fall, four circadian BP patterns are defined (dipping, nondipping, rising and extreme dipping).

Both short-term and long-term BPV have been associated with cognitive function and the development of cerebral atrophy. While the relationship between long-term BPV and cognitive impairment is well established and evidence suggests that it is related to a greater cognitive decline and a higher risk for developing dementia, studies on short-term BPV and cognition, have discordant results. Moreover, the association between both types of BPV and MCI, a cognitive situation that may precede dementia, has been little studied and no prospective studies have been done.

The aim of this Thesis is to study short and long-term BPV in a cohort of hypertensive patients and to determine in a prospective way its association with cognitive decline, with transitions between normal cognition and MCI and with

the presence of cerebral atrophy in the medial temporal region after 4 years follow-up.

A sample of 361 hypertensive patients from the ISSYS (Investigating Silent Strokes in Hypertensives, a magnetic resonance imaging Study) study was selected and evaluated in two visits (baseline and follow-up visits), separated by four years. ABPM (used to calculate short-term BPV indexes and circadian BP patterns), cognitive assessment and a cerebral MRI were performed in both visits. Regular BP controls were done in Primary Care between the two visits, and these controls were obtained to calculate long-term BPV. In both visits, the Dementia Rating Scale-second edition (DRS-2) was performed and each subject's cognitive normality or MCI status was defined. Depending on the cognitive status between both visits, four cognitive transitions were determined: stable normal cognition, stable MCI, incident MCI and regressive MCI to normal cognition. This allowed us to know short and long-term BPV of the sample and to analyse its relationship with DRS-2 scores decline and cognitive transitions between both visits and with the presence of cerebral atrophy evaluated in the medial temporal region by the Scheltens visual scale.

For long-term BPV, logistic regression models showed that elevations of SD (OR 1.14, IC 95% 1.01-1.29), CV (OR 1.19, IC 95% 1.02-1.40) and ARV (OR 1.11, IC 95% 1.01-1.22) of systolic blood pressure (SBP) had a greater risk of incident MCI, independent of the cumulative BP values. After categorising these BPV indexes into quartiles (higher quartil versus the rest) these associations persisted. The DRS-2 scale Z score was negatively related in the linear regression models to systolic CV ( $\beta$  -0.03, IC 95% -0.06 a -0.01) and systolic ARV ( $\beta$  -0.02, IC 95% -0.04 a -0.02). The executive function subscale of the DRS-2 was also related with systolic SD ( $\beta$  -0.02, IC 95% -0.04 a 0.00). The presence of medial temporal atrophy was associated with higher quartiles of the systolic SD (OR 2.13, IC 95% 1.01-4.48) and the systolic CV (OR 2.35, IC 95% 1.14-4.82). There were no association between long-term BPV and ischemic white matter lesions progression between both cerebral MRI.

For short-term BPV indexes calculated by ABPM, associations with incident

MCI were not observed. Daytime diastolic ARV was associated with a higher stable MCI between both visits (OR 1.35, IC 95% 1.01-1.82). However, the mean of daytime SPB was positively associated with the presence of stable MCI between both visits (OR 1.05, IC 95% 1.02-1.10) and negatively with incident MCI (OR 0.93, IC 95% 0.89-0.98). Differences between BPV indexes of both ABPM were also calculated and significant associations with cognitive transitions were not shown. For DRS-2 and its subscales scores, associations with the most of BPV indexes were not shown. Only a positive association for daytime systolic ARV with DRS-2 total scores measured four years later was detected ( $\beta$  0.05, IC 95% 0.03-0.09). There were no associations between circadian BP patterns and cognitive transitions. Associations between medial temporal atrophy or ischemic white matter lesions progression and short-term BPV indexes were not observed, both expressed continuously or categorised by quartiles.

In conclusion, results from our research allows us to state that different long-term BPV indexes are associated with incident MCI risk, with cognitive test scores' decline and with the presence of cerebral atrophy in the medial temporal region, independently of blood pressure levels. On the other hand, these associations were not found or were inversely related for short-term BPV indexes.

In this way, long-term BPV from BP measurements obtained in different visits could be more useful as a possible predictor of mild cognitive impairment and cerebral atrophy than short-term BPV.



# **1. INTRODUCCIÓN**



## 1.1 DETERIORO COGNITIVO

### 1.1.1 DESCRIPCIÓN

Se denomina cognición a la capacidad que permite al ser humano desarrollar una vida sin dificultad, siendo capaz de resolver problemas cotidianos y manteniendo la capacidad de aprendizaje y de procesamiento de la información aportada por el ambiente. Desde un punto de vista teórico, la cognición puede ser dividida para su estudio en diferentes dominios o funciones cognitivas. No obstante, en la práctica es común que funcionen de manera solapada y frecuentemente interactúen entre sí<sup>1</sup>.

Se define el “deterioro cognitivo” (DC) como la disminución mantenida en el rendimiento de las funciones cognitivas respecto a un nivel previo más elevado. Clínicamente se manifiesta por quejas cognitivas referidas por el paciente que son refrendadas por un informador fiable<sup>2</sup>. Según la gravedad del DC se definen dos grandes categorías diagnósticas:

#### 1. Deterioro cognitivo leve:

Es un estado en el que el paciente presenta síntomas de DC que pueden ser objetivables mediante tests cognitivos, en los que se obtienen puntuaciones inferiores a las esperables para su edad y nivel educacional, pero aún mantiene la capacidad para realizar de manera autónoma sus actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD). Por tanto, en esta fase, los sujetos aún son funcionalmente independientes para la toma de decisiones y resolución de problemas en el ámbito laboral o cotidiano<sup>3</sup>.

#### 2. Demencia:

El término “demencia” se refiere a los casos más graves de DC, cuya característica principal es que se pierde la autonomía funcional requiriendo ayuda y supervisión para la realización de las AIVD<sup>4</sup>.

En la **Tabla 1** se presentan de manera esquemática los criterios diagnósticos actuales de DCL y demencia.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de deterioro cognitivo leve y demencia.** Adaptado de Alberts et al<sup>3</sup> y de McKhann et al<sup>4</sup>.

DETERIORO COGNITIVO LEVE	DEMENCIA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas cognitivos que reflejan un empeoramiento cognitivo respecto al funcionamiento previo, referidos por el paciente o un observador fiable</li> <li>• Evidencia objetivable en las exploraciones cognitivas de un rendimiento inferior al esperable por edad y escolaridad en al menos un dominio cognitivo</li> <li>• Preservación de la independencia funcional</li> <li>• Ausencia de demencia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los síntomas cognitivos representan un declive respecto a niveles previos e interfieren en el funcionamiento laboral o cotidiano</li> <li>• No explicables por un delirium u otro trastorno psiquiátrico</li> <li>• Deterioro cognitivo detectado mediante la combinación de información de la historia clínica y refrendado por <u>tests</u> cognitivos</li> <li>• Afectación de al menos a dos de los siguientes dominios cognitivos:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Memoria - Habilidades visuoespaciales</li> <li>- Lenguaje - Cambios conductuales</li> <li>- Capacidad de razonamiento y juicio</li> </ul> </li> </ul>

### 1.1.2 TRANSICIONES ENTRE ESTADOS COGNITIVOS

En la mayoría de los casos, la fase de demencia viene precedida por un tiempo variable de meses a años en los que el paciente se encuentra en estado de DCL antes de su progresión a demencia. Hay que tener en cuenta que el concepto diagnóstico de DCL como un estado transicional entre una cognición normal y el síndrome de demencia, aunque tiene una elevada utilidad clínica para categorizar a los pacientes que se encuentran en este estado, representa una entidad heterogénea en cuanto a sus etiologías causantes y a su trayectoria evolutiva<sup>5,6</sup>.

Así, dentro de la categoría diagnóstica de DCL se pueden encontrar tanto sujetos en etapas iniciales de enfermedades neurodegenerativas antes de su progresión a demencia, de las cuales la enfermedad de Alzheimer (EA) es la más frecuente, como otros afectos de un DC de causa no degenerativa causada por diversos procesos que impactan de manera negativa en la cognición (por ejemplo, enfermedades médicas o psiquiátricas intercurrentes o el abuso de tóxicos). Los procesos neurodegenerativos como la EA van a seguir un curso continuo y lentamente progresivo hacia el empeoramiento, mientras que los no degenerativos van a tener una evolución variable en función de la causa que los produzca. En cuanto al curso del DC de origen vascular, su inicio puede ser más o menos brusco y la progresión es variable,

ya que está relacionada con la localización y cantidad de alteraciones cerebrovasculares que se vayan produciendo en el tiempo. El empeoramiento de los síntomas, cuando se produce, puede ser tanto progresivo como escalonado y fluctuante, aunque, por lo general, no suele ser tan continuo y progresivo como en la EA<sup>7</sup>. Para mayor detalle de las etiologías del DC, véase el apartado 1.1.3.

Debido a esta diversidad etiológica, los pacientes afectados de DCL presentarán, por tanto, una evolución clínica también heterogénea. Así, los estudios han mostrado que a largo plazo un porcentaje de todos los pacientes con DCL van a progresar a demencia, mientras que otros van a permanecer estables y otro grupo incluso va a revertir hacia la normalidad cognitiva.

La tasa de progresión de DCL a demencia varía entre diferentes estudios. Algunos autores indican que esta progresión se produciría entre el 10-20% de los pacientes con DCL anualmente<sup>8-12</sup>, mientras que otros han reportado tasas anuales de conversión más elevadas, llegando en torno al 30%<sup>13</sup> y 40%<sup>14</sup>. Como una posible causa de esta disparidad entre estudios se ha propuesto el diferente origen de los pacientes evaluados (así, los pacientes reclutados de clínicas cognitivas podrían tener una mayor proporción de enfermedades neurodegenerativas subyacentes que los hicieran más propensos a la progresión a demencia respecto a sujetos de estudios comunitarios seleccionados de la población general). Entre otras posibles causas se incluirían diferencias en la edad de los sujetos entre las cohortes, en los criterios usados para diagnosticar el DCL o en las exploraciones realizadas para su evaluación<sup>5,13-15</sup>.

Con el objetivo de intentar esclarecer si alguna característica clínica del DCL predispondría con mayor frecuencia a la progresión a demencia, Petersen propuso una clasificación según si existía o no afectación en el dominio cognitivo de la memoria (DCL amnésico/no amnésico, respectivamente) y según si había afectación de un solo dominio o varios (DCL uni/multidominio, respectivamente)<sup>15</sup>.

Diferentes estudios han mostrado que esta clasificación tendría implicaciones pronósticas en cuanto a la progresión a demencia. En este sentido, los DCL

con una afectación prominente de la memoria (DCL amnésico) y con afectación de más de un dominio cognitivo (DCL multidominio) son los que tendrían un riesgo superior de progresión a demencia<sup>5,16,17</sup>.

Por otra parte, como se ha comentado previamente, una proporción de los pacientes afectados de DCL que no progresan a demencia pueden revertir durante el seguimiento hacia el estado de normalidad cognitiva. En algunas cohortes de DCL seguidas durante 2-3 años, la reversión hacia la normalidad se ha observado desde un 5%<sup>10</sup> hasta en un 25-40% de casos<sup>11,18,19</sup>. Los pacientes que revierten a la normalidad cognitiva cuando se siguen a largo plazo se ha observado que podrían tener un menor riesgo de progresión a demencia que los que permanecen con DCL estable<sup>19</sup>.

En la actualidad, existe la posibilidad de utilizar en el proceso diagnóstico del DC una serie de biomarcadores que reflejan los procesos fisiopatológicos de determinadas enfermedades neurodegenerativas, como la EA. La presencia de estos biomarcadores en un paciente afecto de DCL aumentaría la certeza diagnóstica de que la EA en fases iniciales sería la responsable de los síntomas cognitivos. Así, la determinación en líquido cefalorraquídeo de marcadores involucrados en la fisiopatología de la EA como el péptido  $\beta$ -amiloide o la proteína tau, el PET cerebral con 18-fluorodesoxiglucosa, el PET de amiloide y el grado de atrofia temporal medial (ATM) en la RMN craneal, han mostrado aumentar la certeza diagnóstica de los casos en que el DCL es causado por una EA<sup>3,20</sup>.

### 1.1.3 ETIOLOGÍA

#### 1.1.3.1 ENTIDADES ETIOLÓGICAS DEL DETERIORO COGNITIVO LEVE

Como se ha comentado previamente, las tasas de conversión de DCL a demencia pueden variar de un estudio a otro debido a la gran heterogeneidad de las etiologías que lo pueden causar.

Así, el estudio ADAMS<sup>12</sup> que evaluó la prevalencia y cuáles fueron los diagnósticos etiológicos que recibieron los pacientes con DCL en la población

mayor de 70 años en Estados Unidos, encontró una elevada heterogeneidad en cuanto a las causas del DCL. Los principales subtipos etiológicos del DCL fueron:

- Enfermedad de Alzheimer en fase prodrómica (34.2%), definida como DCL amnésico con afectación de funciones ejecutivas, de curso gradual y sin otras condiciones acompañantes que excluyeran el diagnóstico de EA.
- DCL de causa vascular (25.6%). Dentro de este grupo estarían incluidos el DCL tras un ictus (15.5%) y el DCL asociado a patología cerebrovascular crónica no unida temporalmente a un ictus o a un ataque isquémico transitorio (10.1%).
- DCL asociado a patologías médicas como patologías cardíacas, pulmonares, renales o apneas obstructivas del sueño descompensadas (23.9%).
- DCL asociado a otras condiciones neurológicas, como enfermedad de Parkinson, traumatismos craneoencefálicos u otras demencias (5.2%).
- Depresión o enfermedad psiquiátrica descompensada (5.1%)
- DCL asociado a alcoholismo (1.7%)

Otros trabajos que investigan los subtipos etiológicos del DCL muestran resultados similares, siendo el DCL con sospecha de EA la causa más frecuente seguido del DCL de causa vascular. Así, en el *Canadian Health and Aging Study*<sup>21</sup>, el subtipo de DCL más frecuentemente encontrado fue el DCL amnésico en el 31.7% (subtipo con mayor predisposición a desarrollar la EA y que sería equivalente al grupo definido como EA prodrómica del estudio ADAMS), seguido del DCL de origen vascular en el 15.4% y la depresión en el 8.2% de los casos.

#### 1.1.3.2 ENTIDADES ETIOLÓGICAS DE LAS DEMENCIAS

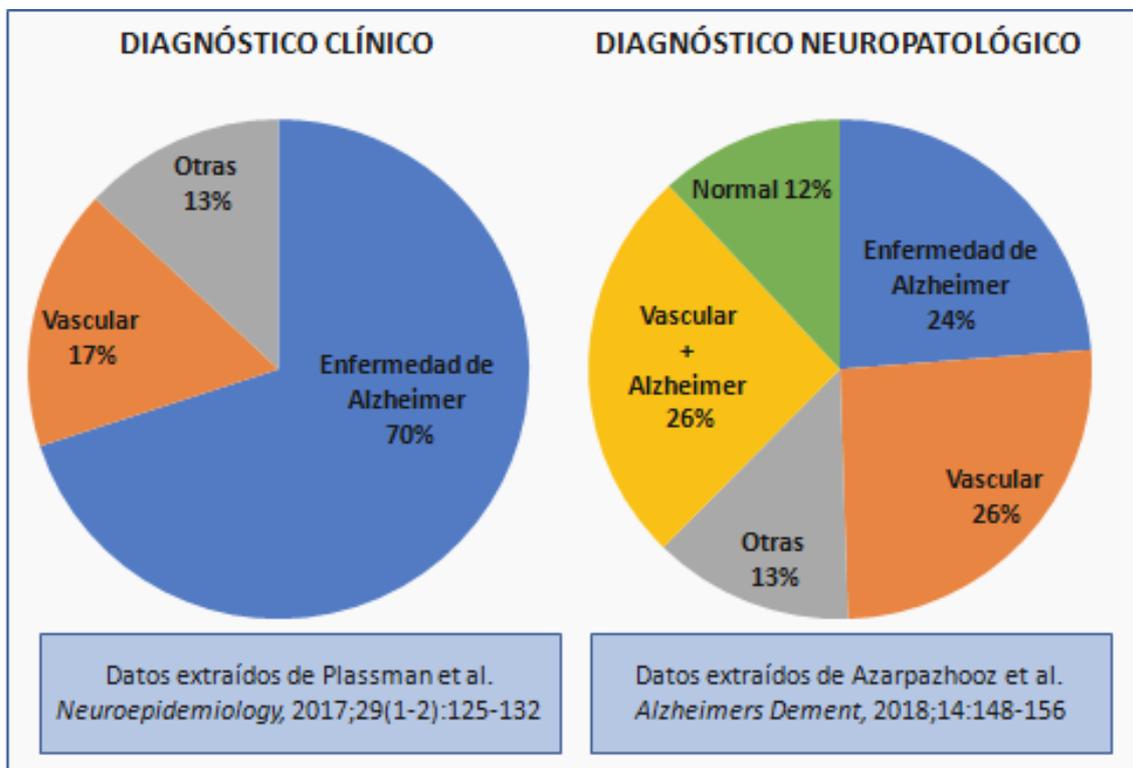
Al igual que sucede con el DCL, los estudios epidemiológicos poblacionales que han mostrado que las causas más frecuentes de demencia en la población general son la EA (hasta en un 50-80% de los casos), seguido de la demencia de origen vascular (20-30%). Otras demencias degenerativas, como la demencia por cuerpos de Lewy, la demencia frontotemporal o la asociada a la enfermedad de Parkinson, no alcanzan frecuencias superiores al 5%<sup>22-24</sup>.

No obstante, se conoce que las dos principales causas de demencia, la EA y la demencia vascular, presentan muchas interrelaciones entre sí. En la práctica, son entidades que frecuentemente coexisten en un mismo paciente. Así, aproximadamente la mitad de los pacientes que han sido diagnosticados en vida de EA van a tener cambios anatomopatológicos de ambas cuando se examina su cerebro tras la autopsia<sup>25-27</sup> (**Figura 1**). Por otro lado, al analizar los cerebros que anatomopatológicamente tienen criterios diagnósticos de EA, hasta en el 80% de casos coexiste algún grado de patología cerebrovascular de gran vaso o de enfermedad de pequeño vaso cerebral (EPVC), como infartos lacunares, lesiones de la sustancia blanca por isquemia (LSB) o microsangrados cerebrales<sup>28,29</sup>.

Además, la presencia de EPVC en pacientes que padecen una demencia por EA puede también contribuir a que dicha demencia se presente más precozmente. Así, en aquellos casos en los que coexisten lesiones de EPVC con cambios neuropatológicos de EA, es necesario un menor grado de lesiones cerebrales por EA para alcanzar un determinado grado de demencia<sup>30,31</sup>. De manera contraria, para un mismo nivel de cambios anatomopatológicos cerebrales de EA, existe mayor probabilidad de desarrollar síntomas de DC cuanta más patología EPVC asociada exista<sup>32,33</sup>.

De ello se puede concluir que los dos procesos principales que causan la demencia (EA y patología cerebrovascular) coexisten en una elevada proporción de pacientes y entre ellos parece producirse un efecto deletéreo aditivo sobre la cognición<sup>34</sup>. Como se verá en el siguiente apartado, ambas entidades también comparten factores de riesgo (FR) para su desarrollo.

**Figura 1. Comparación entre las etiologías de las demencias según el diagnóstico clínico y el diagnóstico neuropatológico tras la autopsia.** Adaptado de Santiesteban et al<sup>26</sup>



La EA representa aproximadamente el 70% de los casos diagnosticados según criterios clínicos. No obstante, tras el estudio anatomopatológico, sólo el 24% de los casos presenta exclusivamente cambios de EA, mientras que en aproximadamente la mitad se encuentra patología cerebrovascular, ya bien aislada (26%) o junto con cambios de EA (26%).

#### 1.1.4 FACTORES DE RIESGO

Se entiende como factor de riesgo (FR) aquellas situaciones o condiciones que aumentan la probabilidad de desarrollar una enfermedad. De manera general, los FR para el DC, tanto en su fase de DCL como de demencia, son compartidos a grandes rasgos<sup>5</sup>, destacando la edad del paciente y los FR cardiovascular, por ser los hallados de manera constante en los estudios epidemiológicos<sup>35,36</sup>. Estos FR son también comunes para los dos subtipos etiológicos más frecuentes del DC, el DC asociado a la EA y el DC vascular<sup>37,38</sup>.

Clásicamente los FR se diferencian entre los no modificables, que son condiciones inherentes al individuo que no pueden ser alterados por ninguna intervención médica o cambio en los hábitos de vida del paciente y los FR modificables, sobre los que se puede intervenir. Entre los FR no modificables se encuentran la edad avanzada, la historia familiar de DC y la presencia de determinados genes que confieren una mayor susceptibilidad de desarrollar el DC (como el alelo ApoE4 ε4). Dentro de los FR modificables, cabe destacar la presencia de FR cardiovasculares, como la hipertensión (HTA) o la obesidad en edades medias de la vida (45-65 años) y la diabetes<sup>39-41</sup>. Para mayor detalle del papel de la HTA como FR para el declive cognitivo, se remite al lector al apartado 1.1.5 (HTA como factor de riesgo de deterioro cognitivo). En estudios longitudinales se ha observado además que el riesgo de DC aumenta de manera acumulativa en relación con el número de estos FR que se presenten simultáneamente en un mismo sujeto<sup>42-44</sup>. Es posible que estos FR presenten un impacto diferencial en el riesgo a desarrollar DC dependiendo de a qué edad se presentan<sup>41</sup>. En la **Tabla 2** se hallan expuestos los FR propuestos más importantes para el desarrollo de demencia según la edad a la que aparecen y la magnitud del riesgo que confieren.

**Tabla 2. Factores de riesgo modificables para el desarrollo de demencia y sus riesgos relativos según la edad de aparición.** Adaptado de Livingston et al<sup>41</sup>.

	RIESGO RELATIVO (intervalo de confianza 95%)
<b>EDAD TEMPRANA (&lt; 45 años)</b>	
Menor nivel educacional	1.6 (1.3-2.0)
<b>EDADES MEDIAS DE LA VIDA (45-65 años)</b>	
HTA	1.6 (1.2-2.2)
Obesidad (índice de masa corporal ≥ 30)	1.6 (1.3-1.9)
Traumatismo craneoencefálico	1.8 (1.5-2.2)

Alcohol (> 21 unidades semanales)	1.2 (1.1-1.3)
<b>ETAPAS TARDÍAS DE LA VIDA (&gt; 65 años)</b>	
Tabaquismo	1.6 (1.2-2.2)
Depresión	1.9 (1.6-2.3)
Aislamiento social	1.6 (1.3-1.9)
Sedentarismo	1.4 (1.2-1.7)
Diabetes	1.5 (1.3-1.8)

### 1.1.5 HIPERTENSIÓN ARTERIAL COMO FACTOR DE RIESGO DE DETERIORO COGNITIVO

La HTA es uno de los FR cardiovasculares más importantes para el desarrollo de la patología vascular cerebral, incrementando la predisposición a presentar infartos cerebrales de gran vaso y EPVC (infartos lacunares, LSB y microsangrados cerebrales)<sup>45,46</sup> La HTA es también un FR para desarrollar DC y demencia en general, así como para el DC de origen vascular y el asociado a la EA. Debido a su elevada prevalencia en la población general y al potencial beneficio preventivo que se podría obtener de su corrección, ha sido el FR modificable más ampliamente estudiado en la literatura<sup>47</sup>.

No obstante, el riesgo conferido por la HTA para el desarrollo del DC está modulado por la edad de los sujetos que se están evaluando. Como se ha mostrado en la **Tabla 2**, el efecto deletéreo de la HTA sobre la cognición tendría mayor relevancia en etapas medias de la vida (40-65 años).

Han sido numerosos los estudios, tanto con metodología transversal como longitudinal, los que han demostrado que la HTA en edades medias predispone a un peor rendimiento cognitivo y al desarrollo de DC a largo plazo. Sin embargo, esta asociación parece hacerse menos evidente a medida que

aumenta la edad de los sujetos. Así, la contribución de la HTA al DC a partir de los 65 años se hace progresivamente más inconsistente y en mayores de 75 años, hay indicios de que presentar cifras tensionales moderadamente elevadas podría incluso conferir cierto beneficio en cuanto a la función cognitiva, siendo la hipotensión arterial en estas edades la que podría predisponer al desarrollo del DC<sup>48</sup>.

En el **Apéndice A** se encuentra una tabla resumen que no pretende ser una revisión exhaustiva de los estudios más importantes que asocian HTA y riesgo de DC divididos según la edad poblacional. A continuación, se revisarán de manera breve algunos de estos estudios.

#### 1.1.5.1 HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DETERIORO COGNITIVO EN EDADES MEDIAS DE LA VIDA (40-65 AÑOS)

Diferentes estudios transversales han mostrado que la exposición a PA elevadas en estas edades se asocia a un peor rendimiento cognitivo<sup>49-52</sup>. Algunos estudios que evaluaban pacientes con un amplio rango de edad solamente han encontrado el efecto deletéreo de las cifras de PA en pacientes con edades comprendidas entre 40-60 años, mientras que en sujetos de más de 60 años las cifras elevadas de PA no se asociaban a peor rendimiento cognitivo<sup>49,50</sup>.

La evidencia proveniente de estudios longitudinales es más amplia. Numerosos estudios han mostrado que las cifras elevadas de PA en edades medias de la vida predisponen a una peor cognición a largo plazo, tanto en medidas de cognición global, como sobre varios dominios cognitivos (funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento de información, memoria y atención)<sup>44,53-61</sup>. Entre los estudios con mayor número de sujetos incluidos y mayor tiempo de seguimiento se encuentra el *Honolulu-Asia Aging Study* (N=3703, edad 45-68 años, tiempo de seguimiento 25 años). En dicho estudio se encontró una asociación robusta entre HTA (definida como PA  $\geq$  160/95 mmHg) en edades medias de la vida y el desarrollo posterior a los 25 años, de demencia vascular y demencia por EA<sup>53</sup>. Otros estudios similares como el de Gottesman et al.

(N=13476, edad media 57 años, tiempo de seguimiento 20 años) han mostrado que la HTA se relacionaba a largo plazo con peores puntuaciones de cognición global, de velocidad de procesamiento mental y funciones ejecutivas<sup>55</sup>.

Estudios con un tiempo de seguimiento inferior también han confirmado la asociación entre cifras elevadas de PA en edades medias de la vida y peor cognición a largo plazo<sup>57-59</sup>.

#### 1.1.5.2 HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DETERIORO COGNITIVO EN EDADES AVANZADAS (MAYORES DE 65 AÑOS)

Los estudios que evalúan la asociación entre presentar elevación de las cifras tensionales en edad avanzada con la cognición muestran una evidencia diversificada, tanto los que tienen una metodología transversal como los longitudinales. Algunos estudios muestran que el diagnóstico de HTA en estas edades<sup>62-64</sup> o presentar determinaciones de PA elevadas<sup>65-68</sup> se asocian a un peor rendimiento cognitivo. Por otro lado, otros estudios reportan una asociación no lineal en forma de U invertida (de tal manera que tanto las PA excesivamente elevadas como las PA bajas serían deletéreas para la cognición)<sup>69-73</sup>. En otros casos, no se halla relación entre PA y función cognitiva<sup>74,75</sup> e incluso en la población de edad más avanzada, se halla una relación opuesta (los sujetos con cifras tensionales elevadas tendrían menor propensión a desarrollar demencia y, en cambio, aquellos con tendencia a las cifras de PA bajas serían los que tendrían más propensión a desarrollarla)<sup>76</sup>.

Otra de las características a destacar en sujetos de edades más avanzadas (mayores de 75 años) es que las cifras tensionales disminuidas parecen también predisponer a la aparición de DC. Así, un estudio realizado en sujetos de más de 80 años y seguidos durante 4 años, tanto cifras disminuidas de PAS como de PAD se asociaron a DC, EA y demencia. En este estudio, cifras elevadas de PAS incluso se relacionaron con mejores puntuaciones cognitivas<sup>76</sup>.

Así, y a modo de resumen, la evidencia de la relación entre la elevación de las cifras tensionales en edades medias de la vida (40-65 años) y el desarrollo de

DC varios años después parece bien establecido. No obstante, esta relación no está tan clara a medida que la población en la que se evalúa la presencia de HTA va incrementando su edad. Por otra parte, en etapas tardías de la vida (por encima de los 75 años de edad), las cifras tensionales bajas también parecen ejercer un efecto deletéreo sobre la cognición.

En este sentido, un estudio mostró la importancia de la cronopatología de la PA sobre la cognición. Aquellos sujetos que habían padecido HTA en edades medias e hipotensión en edades tardías presentaban un mayor riesgo de demencia incidente (*hazard ratio* 1.62, IC 95%: 1.11-2.37) respecto a aquellos que presentaban HTA tanto en edades medias como en tardías (*hazard ratio* 1.49, IC 95%:1.06-2.08) y a aquellos que eran normotensos en los dos momentos (grupo de referencia)<sup>77</sup>.

## **1.2 VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL: UN NUEVO FACTOR DE RIESGO**

### **1.2.1 CONCEPTO HISTÓRICO DE VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y RELEVANCIA CLÍNICA**

Es ampliamente conocido que la HTA predispone a los eventos cardiovasculares como la cardiopatía isquémica, el ictus o el fracaso renal y que el control de los FR cardiovasculares clásicos (HTA, hipercolesterolemia, diabetes, tabaquismo) contribuye a prevenir la aparición de estas complicaciones. No obstante, a pesar de la implementación de estrategias preventivas en los últimos años, como el control estricto de la PA, las complicaciones cardiovasculares continúan siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial<sup>78</sup>.

El enfoque tradicional para evaluar el efecto de estos FR se ha basado en la valoración de sus magnitudes (cifras de PA o la determinación de parámetros analíticos como el colesterol total, el colesterol LDL/HDL o la hemoglobina glicosilada en diabéticos). Así, en la práctica habitual, se utilizan tablas o calculadoras de riesgo como las de Framingham, que permiten hacer una

estimación del riesgo basándose en la presencia o ausencia de los diferentes FR cardiovasculares y en sus niveles medios. En el caso de la PA, la mayoría de los estudios clásicos han usado las determinaciones de PA o la media de varias determinaciones de PA, ya sean medidas durante la visita en consulta o de manera ambulatoria, para calcular el riesgo cardiovascular<sup>79,80</sup>.

No obstante, la PA es una medida fisiológica sujeta a notables variaciones tanto a corto como a largo plazo, con el objetivo de mantener la homeostasis cardiovascular y acomodarse a los cambios ambientales y una gran variedad de estresores de la vida cotidiana. En condiciones fisiológicas, la variabilidad de la presión arterial (VPA) es esencial para mantener una correcta perfusión de los órganos en respuesta estos cambios (por ejemplo, durante el reposo o el ejercicio) o a cambios en las condiciones ambientales (por ejemplo, diferencias térmicas entre estaciones del año o cambios en la presión ambiental y niveles de oxígeno dependientes de la altura a la que se encuentre el individuo).

A pesar de ser un mecanismo fisiológico adaptativo, aumentos exagerados o sostenidos en el tiempo de la VPA podrían reflejar estados patológicos. En este sentido, se han relacionado aumentos en las cifras de VPA con cambios asociados a una disfunción autonómica (como alteraciones en el reflejo baroreceptor o una activación del tono simpático excesivamente prolongada)<sup>81,82</sup> que podrían alterar los mecanismos responsables de la homeostasis cardiovascular. Así, varias condiciones patológicas que conllevan alteraciones en la función autonómica (como la enfermedad carotídea, la insuficiencia cardíaca, la diabetes mellitus o la enfermedad de Parkinson) asocian valores anormalmente elevados de VPA<sup>82</sup>.

El fenómeno de la VPA se conoce desde hace más de dos siglos. Las primeras descripciones datan de 1773 gracias a los experimentos de Stephen Hales en caballos. Mediante la introducción de una cánula insertada en la arteria crural observó una marcada variación en las presiones arteriales en el tiempo, lo que le llevó a afirmar que cualquier medida instantánea de la PA nunca sería exactamente la misma a lo largo de la vida del animal<sup>83</sup>.

A pesar de ser conocida, la VPA fue considerada hasta hace aproximadamente dos décadas como un fenómeno que ocurría de manera aleatoria y que

representaba un “ruido” que dificultaba conocer los valores medios de la PA de los pacientes, que eran los considerados realmente importantes<sup>84,85</sup>.

Esta concepción de la VPA cambió en gran manera a partir de 2010 por los estudios realizados por Rothwell et al. en 5 cohortes de pacientes. La magnitud de la VPA entre diferentes tomas separadas varios meses entre sí fue capaz de predecir, independientemente de los valores medios de PA, la aparición de futuros ictus y eventos cardiovasculares. Además, cuando se comparaba con el riesgo conferido por las cifras medias de PA, la magnitud de la VPA parecía incluso mejor predictora para el ictus<sup>86</sup>. Desde entonces, la VPA ha ido cobrando importancia como factor pronóstico para diferentes medidas de morbilidad y mortalidad cardiovascular, así como para el desarrollo de DC.

Aunque en la actualidad se cree que las consecuencias cardiovasculares adversas de la HTA dependen en gran medida de las cifras medias de PA, varios estudios observacionales y análisis *post-hoc* de ensayos clínicos han mostrado que una parte del riesgo depende también de la VPA, al margen de las cifras medias de PA. Esto es especialmente relevante ya que indicaría que aquellos pacientes con cifras de PA en todo momento dentro de los límites de la normalidad, pero con una VPA más elevada, podrían presentar también una mayor predisposición a padecer las consecuencias deletéreas de la PA. Así, este riesgo residual explicado por la VPA podría ser el responsable de que los pacientes sigan presentando eventos cardiovasculares a pesar de las estrategias preventivas implementadas en los últimos años, como el control más estricto de las cifras absolutas de PA sin tener en cuenta su variabilidad<sup>85</sup>.

Una característica de la VPA es que habitualmente se correlaciona de manera positiva con las cifras medias de PA<sup>87,88</sup>. Es decir, los pacientes afectados de HTA presentan oscilaciones en sus cifras tensionales más marcadas que los sujetos normotensos. A su vez, las cifras medias de PA suelen correlacionarse con la edad del paciente. Debido a ello cuando se está estudiando la VPA existe, como regla general, la necesidad de ajustar los resultados, como mínimo, por la PA media y la edad de los sujetos evaluados<sup>87</sup>.

La asociación independiente entre los valores de VPA y los parámetros cardiovasculares parten de los estudios de Parati y Frattola<sup>89,90</sup>. Estos autores

dividieron cohortes de pacientes hipertensos afectados de HTA en cuartiles según los niveles de PA media. Para los mismos valores de cifras medias de PA se demostró que aquellos pacientes con una VPA elevada presentaban mayores marcadores de daño cardiovascular (como hipertrofia ventricular izquierda) respecto a los que tenían cifras medias de PA similares y menor VPA. Ello confirmaría el efecto perjudicial de la VPA, por sí mismo, de manera independiente de las cifras medias de PA.

Desde entonces, varios estudios han mostrado que la VPA se asocia a un incremento del riesgo de presentar infarto de miocardio, ictus o mayor mortalidad de causa cardiovascular, independientemente de las cifras medias de PA<sup>91-97</sup>. Además, la VPA también se ha relacionado con más intensidad de lesiones en órganos diana, como el corazón (disfunción diastólica)<sup>98</sup>, riñón (desarrollo y progresión de insuficiencia renal)<sup>99,100</sup>, cerebro (EPVC o infartos cerebrales)<sup>101,102</sup> y en el sistema vascular (grosor íntima-media, rigidez arterial)<sup>103</sup>. También se ha asociado a la presencia de un peor rendimiento en las escalas cognitivas, demencia incidente y a una progresión más rápida de la demencia (para más detalle de la asociación entre VPA y cognición, véase el apartado 1.3: VPA como factor asociado a deterioro cognitivo).

Un reciente metaanálisis de estudios prospectivos y que excluyó con una rigurosa metodología los que presentaban algún sesgo, concluyó que la VPA sistólica a largo plazo (entre diferentes visitas) era predictora de eventos cardiovasculares (incluyendo ictus, infarto de miocardio, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca y de mortalidad por cualquier causa y de causa cardiovascular, independientemente de las cifras de PA media del paciente. La VPA a corto plazo (que es la VPA medida en 24 horas) también se asoció a mortalidad por cualquier causa<sup>104</sup>. En este metaanálisis se encontró que un incremento de 5 mmHg en la desviación estándar (DS) de las sucesivas determinaciones de PA confería un 18% de riesgo adicional de presentar eventos cardiovasculares respecto a presentar PA estables (*Hazard ratio* 1.18, IC 95% 1.07-1.30). Los autores equipararon el riesgo cardiovascular conferido por el aumento de la VPA con el del aumento de las cifras de colesterol (cuya *Hazard ratio* oscilaría entre 1.16-1.29 según recientes revisiones)<sup>105</sup>.

Los autores del anterior metaanálisis ofrecen también un interesante ejemplo con implicaciones prácticas. Así, un individuo con valor de PA medio dentro de la normalidad, pero con cifras de PA más variables (por ejemplo, determinaciones de PAS de 139, 132, 125 mmHg; PA media: 132mmHg y DS 7 mmHg), tendría un 18% más de riesgo de eventos cardiovasculares que otra persona con similar PA media y cifras tensionales más estables (por ejemplo, 134, 130, 132 mmHg; PA media 132 y DS 2)<sup>104</sup>.

Debido a la evidencia anteriormente comentada, en la actualidad existe un debate sobre si el tratamiento con fármacos antihipertensivos, además de conseguir mantener unas cifras medias de PA dentro de la normalidad, debería ir también dirigido a conseguir una reducción en la VPA, manteniendo unas cifras tensionales lo más estables posibles en el tiempo. Varios estudios han mostrado que el efecto de los tratamientos antihipertensivos sobre la VPA podría ser diferente según la clase del fármaco. Los antagonistas del calcio dihidropiridínicos de acción prolongada (como el amlodipino o el lecanidipino) y los diuréticos tiazídicos son los que han mostrado una mayor reducción en la VPA<sup>106-108</sup>. La falta de adherencia al tratamiento antihipertensivo es otro factor importante que influye en una VPA elevada<sup>109</sup>.

A pesar de que sobre una base teórica parece lógico el tratar de reducir tanto las cifras medias de PA como la VPA, persiguiendo una buena adherencia al tratamiento antihipertensivo y usando las clases farmacológicas más beneficiosas, aún faltan por establecer diferentes aspectos antes de poder hacer recomendaciones en la práctica clínica habitual. Así, se desconoce cuál es el umbral que discrimina entre la VPA fisiológica de la considerada patológica o cuál es mejor tipo de VPA (a corto o a largo plazo y sistólica o diastólica) para predecir eventos cardiovasculares y DC. Son necesarios más estudios dirigidos a esclarecer si el tratamiento específico de la VPA, independientemente de las cifras medias de PA, se asocia a una reducción de los eventos cardiovasculares y del DC. Por tanto, se trata de una cuestión en la que aún faltan evidencias<sup>82,109-112</sup>.

Por último, la relación entre la VPA y eventos cardiovasculares o el DC ha despertado también el interés en la variabilidad de otros FR cardiovascular

como posibles factores pronóstico, más allá de la magnitud de sus cifras. Así, recientemente la variabilidad de los valores de colesterol-LDL, glucosa y peso corporal se ha asociado también a un aumento de riesgo cardiovascular, de DC o de EA incidente, independientemente de sus valores absolutos<sup>85,113-116</sup>.

## 1.2.2 TIPOS DE VARIABILIDAD DE PRESIÓN ARTERIAL Y FACTORES DETERMINANTES

Aunque la VPA representa un fenómeno continuo, para su estudio se puede evaluar en diferentes intervalos temporales (desde variaciones ocurridas en segundos hasta variaciones en meses o años). Por ello la clasificación más utilizada de la VPA se basa en la ventana temporal escogida para su medición<sup>112,117,118</sup>.

Según esta clasificación, se distinguen los siguientes tipos de VPA: variabilidad muy a corto plazo (la que se produce segundo a segundo o latido a latido), a corto plazo (dentro de 24 horas), a medio plazo (entre diferentes días consecutivos) y a largo plazo (entre varias semanas, meses o años). En la **Tabla 3** se encuentran resumidos los diferentes tipos de VPA con sus características principales.

Como se ha comentado previamente, la VPA es un mecanismo fisiológico resultado de la interacción entre factores extrínsecos ambientales (como la temperatura o altitud) y fisiológicos (reposo o ejercicio) y otros mecanismos reguladores cardiovasculares intrínsecos del individuo (como varios reflejos nerviosos autonómicos regulados por mecanismos centrales y periféricos y mecanismos humorales). Su objetivo es adaptar las cifras de PA a las condiciones cambiantes en las que se encuentra el individuo. De esta manera se asegura una correcta perfusión sanguínea del organismo<sup>88,117</sup>.

Aunque muchos de estos factores determinantes son compartidos por todos los tipos de VPA, en cada uno de ellos influye de manera preferente algunos de estos factores sobre otros<sup>117,118</sup>. Debido a ello, cada tipo de VPA probablemente no refleje los efectos de los mismos mecanismos de control

cardiovascular y puedan afectar de manera diferente al pronóstico de la variable que se estudia. En la **Figura 2** se encuentran representados los factores condicionantes de cada tipo de VPA.

A continuación, se comentarán los aspectos más relevantes y los factores que influyen en cada tipo de VPA.

#### 1.2.2.1 VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL A MUY CORTO PLAZO

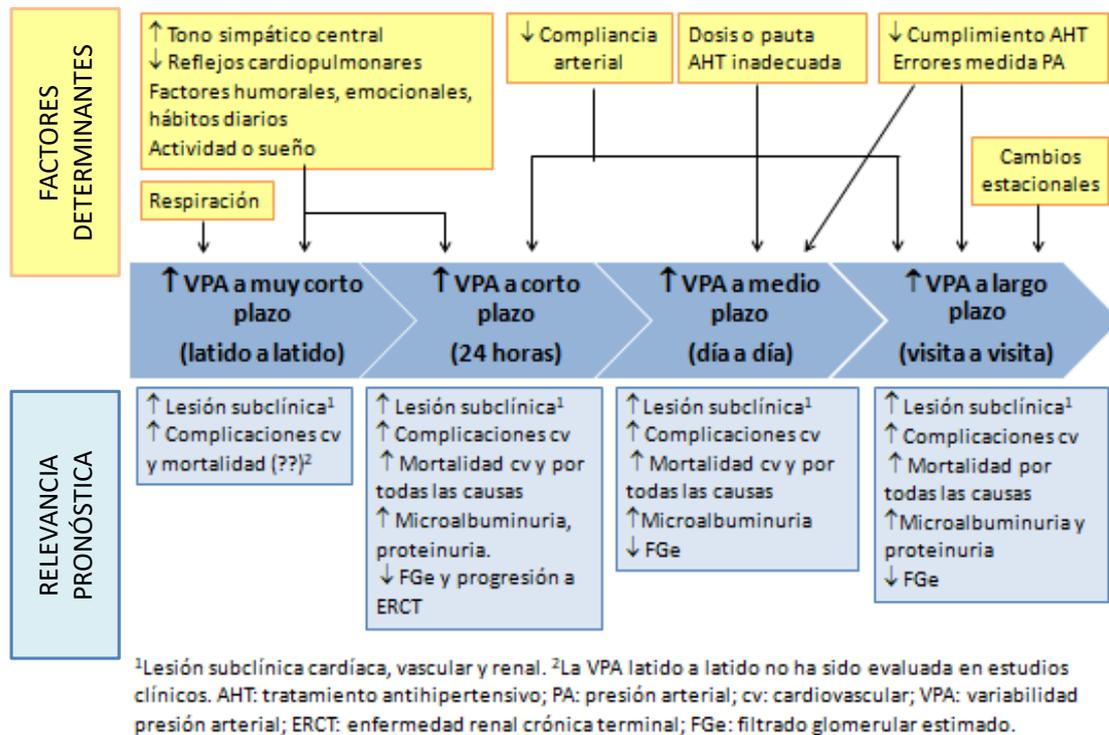
Mediante este tipo de VPA se estudian los cambios tensionales producidos segundo a segundo o latido a latido durante un tiempo de registro que suele oscilar entre 1 minuto y 24 horas.

Para su determinación se requieren métodos de registro continuo de la PA. Hasta hace algunos años solamente se podía determinar en condiciones de laboratorio mediante técnicas invasivas intraarteriales, pero en la actualidad existen sensores digitales basados en fotopletimografía que permiten una determinación ambulatoria<sup>118</sup>.

En la alteración de este tipo de VPA influyen fundamentalmente los siguientes factores<sup>117</sup>:

- Reflejos autonómicos centrales y periféricos (aumento del tono del sistema nervioso simpático o reducción de los reflejos desencadenados por los baroreceptores y quimiorreceptores cardiopulmonares periféricos)<sup>119,120</sup>
- Factores humorales (viscosidad sanguínea, niveles sanguíneos de hormonas como las catecolaminas, la angiotensina II o la bradiquinina) y factores emocionales (estrés psicológico).
- Factores relacionados con cambios posturales, actividad física o estado de sueño/vigilia.
- Cambios producidos por los movimientos torácicos durante la ventilación.

**Figura 2. Factores determinantes y relevancia pronóstica de los diferentes tipos de VPA.** Adaptado de Parati<sup>82,117</sup> y Rosei et al<sup>118</sup>.



### 1.2.2.2 VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN A CORTO PLAZO

Es la VPA que presenta un sujeto durante un periodo de 24 horas. Para su determinación se utilizan dispositivos de monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) que ofrecen una información extensa de las cifras de PA durante 24 horas.

Para estudiar la VPA, se recomienda configurar el dispositivo de la MAPA para que realice determinaciones de PA cada 15-20 minutos<sup>112</sup>, aunque el intervalo exacto entre determinaciones para realizar la estimación más precisa de la VPA no está claro. Algunos autores opinan que incluso el tiempo entre mediciones debería ser inferior, mientras que otros no han encontrado que la magnitud de la VPA se modifique en relación con el número de lecturas de la MAPA<sup>87</sup>.

La VPA a corto plazo está condicionada en gran manera por las oscilaciones circadianas (patrón día/ noche) de la PA, ya que, en condiciones fisiológicas, se produce una marcada disminución de las cifras de PA durante el sueño.

La MAPA permite estudiar las características de estos cambios de PA entre día y noche (conocida como VPA circadiana) y también la VPA no relacionada con los cambios circadianos (VPA no circadiana).

- Variabilidad circadiana de la PA

Como se ha comentado anteriormente, de forma fisiológica los valores de PA disminuyen en la población general durante el sueño un 10-20% respecto a los del periodo de vigilia. Esta caída se conoce en la literatura con el anglicismo *dipping* (“inmersión”) y es producido por una reducción del tono simpático y un paralelo aumento de la actividad vagal.

La fórmula para calcular la caída tensional nocturna o *dipping* expresada en % es la siguiente:

$$Dipping = \frac{(PA \text{ media día} - PA \text{ media noche})}{PA \text{ media día}} \times 100$$

La MAPA proporciona los datos necesarios para calcular la variabilidad circadiana de la PA. Según el valor del *dipping*, expresado en %, nos permite identificar los siguientes patrones circadianos que tienen diferentes significaciones pronósticas<sup>117,121,122</sup>:

- Patrón *Dipping*: Caída de la PA nocturna entre un 10 y un 20% respecto a los valores del periodo de vigilia.

-Patrón *Nondipping*: Se produce cuando la caída tensional nocturna está atenuada, produciéndose un descenso en las cifras PA nocturnas < 10% respecto a las cifras diurnas.

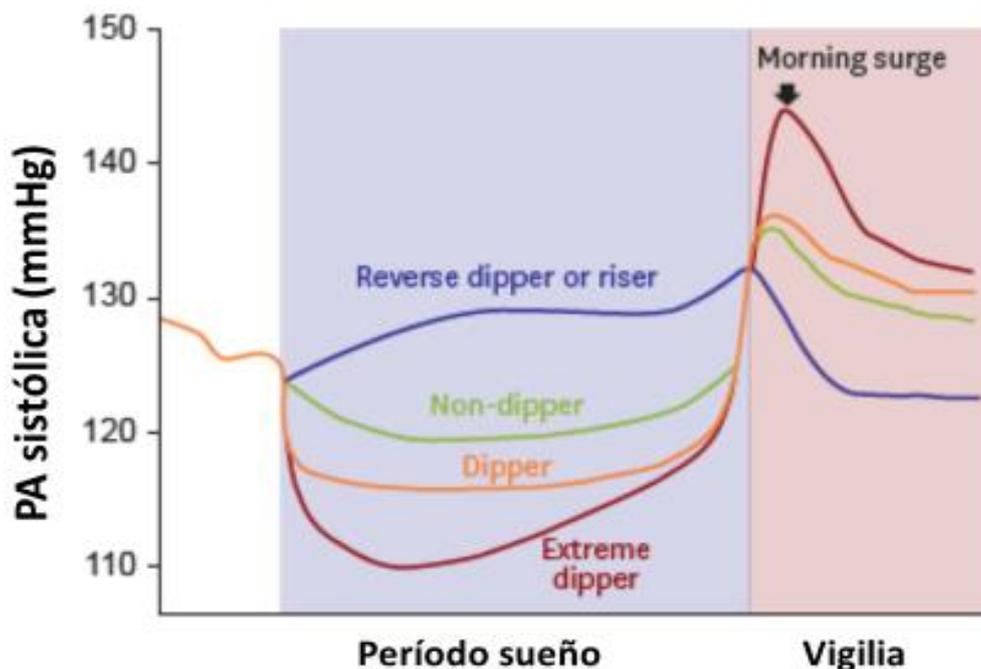
-Patrón *Rising* o *Inverted dipper*: Cuando las cifras tensionales nocturnas aumentan respecto a los valores diurnos.

-Patrón *Extreme dipping*: Cuando la caída de las cifras de la PA nocturna es > 20%.

La evidencia actual indica que estos patrones circadianos podrían tener una significación pronóstica. Así, los patrones *nondipping* y *rising* estarían asociados a un aumento de riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares, mortalidad cardiovascular, ictus y lesiones en órganos diana<sup>122-126</sup>.

En la **Figura 3** se representan los diferentes patrones circadianos de la PA. Como se observa en dicha figura, existiría una segunda fuente de variabilidad circadiana de la PA. Se trata de un aumento de las cifras de PA que se observa en ocasiones durante las primeras horas de la mañana, conocida como *morning surge* (“incremento matutino de la PA”). Aunque hay también algunas evidencias de que este fenómeno pudiera conllevar un mal pronóstico cardiovascular, esta asociación muestra resultados más heterogéneos que en el caso de los patrones circadianos *nondipping* y *rising*<sup>118,127</sup>. En la presente tesis no se aborda el *morning surge*.

**Figura 3. Tipos de patrones de variabilidad circadiana de la PA.** Adaptado de Cho et al<sup>139</sup>.



- Variabilidad no circadiana de la PA

Es la VPA a corto plazo que no depende de los cambios de PA entre día y noche. El registro de 24 horas de la MAPA, además de estudiar los patrones circadianos de cambio de PA entre el periodo de vigilia y el de sueño, permite también estudiar la VPA producida durante todo el periodo de vigilia y durante toda la noche de manera separada. Por tanto, el estudio de esta VPA no estaría influido por los patrones circadianos día/noche de la PA.

En la evaluación de los valores tensionales diurnos y nocturnos, los resultados deben ser convenientemente ajustados por las cifras de PA media de cada periodo de estudio (PA media diurna y PA media nocturna, respectivamente) para no incurrir en errores metodológicos<sup>104</sup>.

Varios estudios observacionales y longitudinales han mostrado asociación entre este tipo de VPA con morbilidad y mortalidad cardiovascular, así como lesiones en órganos diana<sup>89,90,102</sup>. No obstante, un reciente metaanálisis ha revelado que la evidencia existente para estas asociaciones es mayor en la VPA a largo plazo que a corto plazo<sup>104</sup>.

Sobre el periodo de tiempo a escoger para medir la VPA a corto plazo, parece que la VPA durante el periodo nocturno tendría un valor superior a la VPA del periodo diurno para predecir morbilidad y mortalidad cardiovascular, tanto en pacientes con HTA como sujetos sanos en la población general<sup>188,122,128-130</sup>.

Estos hallazgos pueden explicarse por el hecho de que la PA nocturna no está sometida a las variaciones aleatorias externas producidas por los efectos de la actividad física, estrés emocional y estímulos ambientales presentes durante la fase de vigilia y podría así representar una VPA más reproducible y representativa de la verdadera VPA intrínseca del paciente, que es la que se relacionaría con los efectos deletéreos sobre el organismo.

En la alteración de la VPA a corto plazo influirían los mismos factores que los explicados para la VPA a muy corto plazo (aumento del tono simpático, alteración de los reflejos cardiopulmonares periféricos), factores humorales, emocionales y relacionados con cambios posturales, actividad física o estado de sueño/vigilia. Además, también intervendrían alteraciones en la elasticidad

arterial (aumento de la rigidez arterial, disminución de la compliancia arterial)<sup>131</sup> y la toma de fármacos antihipertensivos con una incorrecta pauta o dosificación que predisponga a diferencias en las cifras tensionales a lo largo del día<sup>117</sup> (**Tabla 3 y Figura 2**).

### 1.2.2.3 VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL A MEDIO Y LARGO PLAZO

La VPA a medio plazo es la que se produce entre las determinaciones tomadas en diferentes días consecutivos. Para su determinación se pueden usar dispositivos de MAPA (realizando un registro de PA durante más de 48 horas). Esta estrategia no es siempre bien tolerada por los pacientes debido a la incomodidad del procedimiento. Por dicho motivo, se puede recurrir también, previo entrenamiento del paciente, a la monitorización domiciliaria de la PA (MDPA), en la que el paciente debe realizarse mediciones en su casa durante diferentes días consecutivos.

La MDPA no ofrece la extensa información que puede ofrecer la MAPA sobre el perfil tensional de 24 horas, pero permite de una forma fácil y bien aceptada por el paciente conocer su VPA en sus condiciones farmacológicas y fisiológicas diarias. La información aportada por la MDPA es rápida de obtener y fácil de repetir cuando se quiere conocer la consistencia de las cifras tensionales tras el inicio de un fármaco antihipertensivo<sup>132</sup>.

La VPA a largo plazo se refiere a la variabilidad tensional ocurrida entre semanas, meses o años. Generalmente se obtiene mediante las cifras de PA tomadas entre diferentes visitas espaciadas en un tiempo variable según los estudios. Por ello también es conocida como “VPA visita a visita”.

Para su determinación suelen utilizarse las mediciones de PA realizadas cuando el paciente acude a la consulta. No obstante, algunos autores opinan que esta metodología podría no reflejar totalmente el perfil tensional del paciente, ya que no se encontraría en su actividad habitual y además podría estar influida por sesgos como el “efecto de bata blanca” (elevación aguda de

la PA producida cuando su medición se realiza en una consulta y por parte de personal sanitario)<sup>118,132</sup>. Otras formas para la determinación de la VPA a largo plazo que no tendrían los inconvenientes anteriormente comentados serían la realización de una MAPA los días previos a cada visita o la MDPA al menos durante una semana antes de cada visita<sup>112</sup>.

Para el control de las cifras de PA, varios estudios han reportado que la MAPA o la MDPA tendrían un valor superior para predecir el riesgo cardiovascular con respecto a la monitorización de las cifras tensionales obtenidas en la consulta. Así, de manera general, para el manejo clínico rutinario de los pacientes con HTA se recomiendan el uso de estas mediciones ambulatorias<sup>133</sup>.

No obstante, desde que Rothwell mostrara en 2010 que la VPA a largo plazo calculada mediante las cifras tensionales registradas en la consulta tenía un gran impacto en el riesgo de ictus y su corrección en la disminución de este riesgo<sup>86,134</sup>, la mayoría de los estudios que han evaluado la VPA a largo plazo han utilizado esta misma metodología. Diferentes autores han comunicado que la VPA calculada a partir de las cifras de PA obtenidas durante las visitas rutinarias que tiene un paciente no se produce al azar, sino que es un fenómeno altamente reproducible<sup>135</sup>. La VPA visita a visita, calculada de esta manera, ha mostrado su utilidad para predecir varios eventos cardiovasculares, mortalidad y daños en diferentes órganos diana<sup>86,91-101,103,104</sup>.

Las recomendaciones generales para cuando se determina la PA en la consulta es realizar al menos 2 o 3 determinaciones separadas cada una de ellas un minuto y desechar la primera toma para evitar el efecto de bata blanca, intentando que sean siempre a la misma hora y antes de la toma de medicación antihipertensiva en la medida de lo posible<sup>82</sup>. No existe consenso sobre cuántas determinaciones ni cuánto tiempo de seguimiento se requiere para calcular la VPA visita a visita, mostrando los estudios protocolos diferentes<sup>87,112</sup>.

Entre los factores que influyen en la VPA a medio y largo plazo (**Tabla 3, Figura 2**) podemos encontrar<sup>82,118,132</sup>:

- Aumento de la rigidez arterial (que, a su vez, produce una reducción en la compliancia arterial)<sup>103</sup>.
- Factores asociados al tratamiento antihipertensivo: poca adherencia al tratamiento pautado, incorrectas dosis o pautas de fármacos, retrasos u omisiones en las tomas<sup>136</sup>.
- Poca consistencia en los métodos de determinación: uso de diferentes dispositivos entre varias visitas separadas en el tiempo o errores en la medición de PA.
- Cambios estacionales: tanto la PAS como PAD se han reportado ser inferiores durante el verano y aumentar durante el invierno, debido a diferencias térmicas entre estaciones<sup>137</sup>. En la época de verano existe también un menor cumplimiento de los fármacos antihipertensivos que podría contribuir a aumentar la VPA<sup>138</sup>.

### 1.2.3 ÍNDICES DE MEDICIÓN DE LA VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Los primeros estudios sobre VPA utilizaron diferentes índices de dispersión en torno a la media de las cifras de PA durante una ventana temporal concreta. Así, los trabajos pioneros de Clement y Mancina et al. a finales de los 70s y principios de los 80s introdujeron la desviación estándar (DS) y el coeficiente de variación (CV) de las determinaciones de PA para expresar la VPA<sup>140,141</sup>. En la actualidad, la DS sigue siendo el índice más usado en la literatura, seguido del CV debido a su fácil cálculo e interpretación práctica<sup>87</sup>.

No obstante, a medida que se han ido acumulando evidencias sobre la VPA, se han observado algunas limitaciones de estas dos variables. Por ello, se han desarrollado otros índices<sup>112</sup>, algunos de ellos bastante complejos de computarizar<sup>112</sup>. De estos nuevos índices, unos también reflejan la dispersión en torno a la media de toda la muestra de cifras tensionales y otros tienen en cuenta la secuencia temporal de medidas, expresando la variabilidad que se produce entre dos medidas consecutivas de PA.

**Tabla 3. Tipos de VPA, métodos de medida y mecanismos determinantes.** Adaptado de Parati et al<sup>82,117</sup>.

	<b>VPA a muy corto plazo</b> (latido a latido)	<b>VPA a corto plazo</b> (24 horas)	<b>VPA a medio plazo</b> (día a día)	<b>VPA a largo plazo</b> (visita a visita)
<b>Método de medida de la PA</b>	Registros continuos de PA en el laboratorio o ambulatorios	MAPA	MAPA ≥ 48 horas MDPA	PAC MAPA MDPA
<b>Intervalos de medida</b>	Latido a latido, durante un tiempo variable (desde segundos a 24 horas)	Cada 15-20 min durante 24h	Día a día, a lo largo de varios días, (al menos 3, pero preferiblemente 7)	Separados entre visitas durante semanas, meses o años
<b>Número de medidas</b>	Variable, dependiendo de la frecuencia cardiaca del paciente y del tiempo de registro	Idealmente 87-96. Como mínimo, 72 medidas válidas	Para MDPA: cada día durante 7 días, dos tomas de PA, una matutina (antes de la toma de AHT) y otra por la tarde	Para PAC: en cada visita, 2-3 medidas de PA separadas 1 min Para MDPA: 1 triple toma matutina y otra triple toma por la tarde, durante 1 semana antes de la visita
<b>Ventajas</b>	Permite la evaluación de los índices autonómicos de modulación cardiovascular	Información completa del perfil de la PA en 24h Identificación de patrón circadiano de PA	Útil para monitorizar rápidamente la respuesta a tratamiento AHT	Útil para monitorizar las variaciones a largo plazo
<b>Inconvenientes</b>	La fiabilidad de las medidas no se puede garantizar fuera de las condiciones de laboratorio	MAPA: no se puede repetir con frecuencia, a veces mal tolerado y no siempre disponible. Dificultad de estandarizar la conductas del sujeto a lo largo de las 24 horas	MAPA ≥ 48 horas, no siempre bien tolerado/aceptado por los pacientes MDPA requiere entrenamiento de los pacientes	PAC y MDPA proporcionan información limitada sobre los patrones de PA

<b>Índices de VPA</b>	DS, CV, ARV Se pueden calcular índices de modulación autonómica (fluctuaciones en bandas de baja y alta frecuencia mediante análisis espectral)	DS, CV, ARV, VIM de los periodos de 24h, período vigilia y período sueño 24h <i>weighted</i> DS Patrones circadianos de vigilia/sueño ( <i>dipping</i> , <i>nondipping</i> , <i>rising</i> )	DS, CV, ARV, VIM	DS, CV, ARV, VIM
<b>Mecanismos propuestos</b>	Tono simpático central aumentado Reflejo arterial/cardiopulmonar disminuido Factores humorales, conductuales y emocionales Actividad física y sueño/vigilia Ventilación	Tono simpático central aumentado Reflejo arterial/cardiopulmonar reducido Factores humorales, conductuales y emocionales Actividad física y sueño/vigilia Compliance arterial reducida Pauta o dosis inadecuada de AHT	Compliance arterial reducida Pauta o dosis inadecuada de AHT Baja adherencia a AHT Errores en medida PA	Pauta o dosis inadecuadas de AHT Baja adherencia a AHT Errores en medida PA Cambios estacionales
VPA, variabilidad presión arterial; PA, presión arterial; MAPA, monitorización ambulatoria de la PA; MDPA, monitorización domiciliaria de la PA; PAC, PA clínica (en consulta); DS, desviación estándar; CV, coeficiente de variación; ARV, average real variability; VIM, variabilidad independiente de la media; AHT, tratamiento antihipertensivo				

Por último, se puede expresar la variabilidad circadiana de la PA mediante sus cuatro patrones<sup>121,122,139</sup> (anteriormente comentado en el apartado 1.2.2.2 “*Variabilidad de la presión arterial a corto plazo. Variabilidad circadiana*”).

En el **Apéndice B** se encuentra una tabla resumen con los índices de medida de la VPA y las fórmulas que permiten calcularlos. A continuación, se expondrán las principales características de los más utilizados que corresponden a índices de dispersión en torno a la media y a índices que tienen en cuenta la secuencia de medidas. Posteriormente, se comentarán las evidencias y recomendaciones en la literatura para el uso de los indicadores.

### 1.2.3.1 ÍNDICES DE DISPERSIÓN EN TORNO A LA MEDIA DE PRESIÓN ARTERIAL

- Desviación estándar

La desviación estándar (DS) se define matemáticamente como la raíz cuadrada de la media de las desviaciones respecto al valor medio de una distribución elevadas al cuadrado. Ofrece, por tanto, información respecto a cuán alejados de la media se encuentran los valores de una muestra. La fórmula es la siguiente:

$$DS = \sqrt{\frac{\sum(X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

Como se ha comentado previamente, es el primer índice que se utilizó para expresar la VPA y ha sido el más utilizado hasta la actualidad. Es un índice de fácil cálculo, pero tiene una serie de inconvenientes:

- Sus valores dependen de las cifras medias de PA. A su vez, las cifras medias de PA aumentan con la edad de los sujetos. Por dicho motivo, como regla general, cuando se expresan los resultados de la DS deben ser convenientemente ajustados por la edad del sujeto y por las cifras tensionales medias del periodo temporal que estemos evaluando<sup>87,88</sup>. Para sortear esta limitación, se puede recurrir también a los índices que no están influidos por la

PA media, como el coeficiente de variación (CV), la variabilidad independiente de la media (VIM) o la *Average Real Variability* (ARV).

- No tiene en cuenta la forma ni la secuencia de las determinaciones de PA, solamente depende de la magnitud de la separación (dispersión) de los valores de PA en torno a su valor medio. Así, distribuciones de PA muy diferentes entre ellas pueden presentar el mismo valor de DS. Se podría encontrar la situación que distribuciones con una dispersión de las cifras de PA simétrica tanto por encima como por debajo del valor medio de PA pudieran presentar valores de DS atenuados que no reflejasen de forma completa la magnitud de la VPA (para un ejemplo ilustrativo véase la **Figura 4**)<sup>142,143</sup>. Para evitar esta limitación se desarrolló el índice *Average real variability* (ARV) que refleja mejor la VPA en distribuciones de valores simétricos en torno a la media.

- Para la VPA a corto plazo, los resultados de la DS de las 24 horas están interferidos por la caída fisiológica de la PA que ocurre durante el sueño, de tal manera que no se aconseja utilizar la DS de las 24 horas como factor pronóstico<sup>144</sup>. Para eludir esta limitación, los autores recomiendan usar la DS del periodo diurno o la del periodo nocturno por separado. Como se ha comentado anteriormente, algunos estudios apuntan a que quizá la DS del periodo nocturno tendría mayor utilidad como factor pronóstico que la DS diurna, debido a que durante este periodo habría menos variabilidad aleatoria e impredecible introducida por situaciones como factores estresantes, ejercicio o cambios posturales<sup>88,128-130</sup>. Otra manera de evitar la influencia de la caída nocturna en el análisis de la VPA a corto plazo sería el uso de índices que no dependen de la caída nocturna de la PA, como la *24h weighted standard deviation* (24h-wSD).

- Coeficiente de variación

El coeficiente de variación (CV) es otro índice de dispersión alrededor del valor medio de PA que, a diferencia de la DS, tiene en cuenta los niveles de PA media. Así, en principio, con este índice se podrían comparar la VPA entre poblaciones con valores de PA media diferentes. No obstante, aunque mucho

menor que la DS, el CV puede guardar aún cierta correlación con la PA media<sup>87,88</sup>.

Al igual que la DS, el CV tiene un cálculo de escasa complejidad, siendo definido como el cociente entre la DS y la media de PA. Dado que se suele expresar como %, el valor obtenido en este cociente debe ser multiplicado por 100. Esta facilidad de cálculo ha hecho que estos dos índices sean los más estudiados.

Su fórmula es la siguiente:

$$CV = \frac{DS}{\bar{x}} \times 100$$

- 24 h Weighted standard deviation

Este índice fue descrito para eliminar la influencia de la caída de PA nocturna en la VPA de las 24 horas, al mismo tiempo que preserva la información sobre variabilidad aportada por el periodo diurno y por el nocturno<sup>112,142,144</sup>.

Se trata de una estimación ponderada de la DS durante periodos de tiempo en que el sujeto está de manera fiable en vigilia y en sueño. Convencionalmente, se definió periodo de vigilia como el intervalo que va de las 08:00 h a 22:00 h (14 horas) y el periodo de sueño desde medianoche a las 06:00 h (6 horas). Para cada periodo, se calcula la DS diurna o nocturna, según corresponda y se hace una media ponderada, para obtener la *24 h weighted standard deviation* (24h-wSD) de la siguiente manera:

$$24h - wSD = \frac{(DS \text{ periodo diurno} \times 14) + (DS \text{ periodo nocturno} \times 6)}{20}$$

Este índice solamente tiene utilidad para la VPA que se produce durante el registro de 24 horas (VPA a corto plazo). Debido a que tiene en cuenta las variaciones circadianas de la PA, este índice ha mostrado tener mayor utilidad

para predecir lesiones en órganos diana que la DS calculada para todo el registro de 24 horas<sup>142</sup>.

- Variabilidad independiente de la media (VIM)

Este índice se describió con el objetivo de eliminar la correlación entre la DS y la media de la PA. Su cálculo es bastante complejo y se basa en un cociente entre la DS y la cifra media de PA elevada a una potencia x. Esta potencia x se extrae mediante ajuste de la mejor curva que explique la relación entre DS y la media de PA de la población de estudio mediante análisis de regresión no lineal, tal y como describió Rothwell et al.<sup>86,134,145</sup> Debido a la mayor complejidad computacional, son pocos estudios los que han utilizado la VIM en la evaluación de la VPA.

$$VIM = \frac{DS}{(PA \text{ media})^x}$$

Este índice no depende de los valores medios de PA. No obstante, tiene el inconveniente de que se obtiene de cálculos realizados para cada cohorte y los valores obtenidos no son comparables entre diferentes poblaciones<sup>133,146</sup>.

### 1.2.3.2 ÍNDICES DE VARIABILIDAD QUE TIENEN EN CUENTA LA SECUENCIA TEMPORAL DE MEDIDAS

- Average Real Variability (ARV)

En 2005, Mena propuso este índice que no depende de la PA media, sino que es un reflejo de la diferencia de valores de PA entre determinaciones sucesivas de la PA<sup>143,147</sup>. Para su cálculo, primero se requiere obtener las diferencias entre todas las determinaciones sucesivas de PA y posteriormente se calcula la media de todas estas diferencias, obteniéndose el ARV.

Debido a la naturaleza de este índice, el ARV es sensible al orden en que diferentes medidas de PA son obtenidas y también a la forma que tiene la distribución de PA (**Figura 4**). La fórmula matemática que permite calcularlo es:

$$ARV = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{N-1} |PA_{k+1} - PA_k|$$

Donde N representa el número total de determinaciones de PA y k representa cada medida en concreto.

### 1.2.3.3 RECOMENDACIONES EN EL USO DE LOS DIFERENTES ÍNDICES DE MEDICIÓN

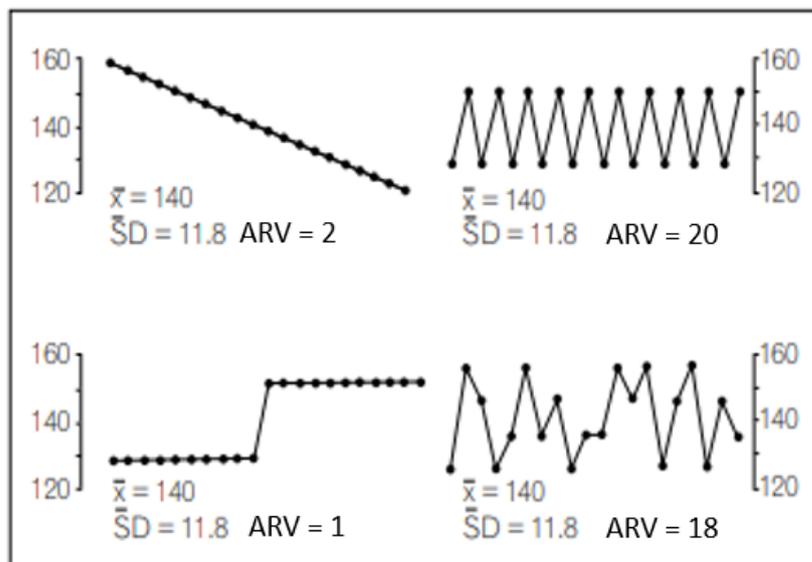
En general no existe un consenso claro sobre cuál indicador utilizar. Un reciente metaanálisis que comparó varios índices de medida mostró que, para la VPA a corto plazo, la ARV podría ser un mejor indicador que los otros índices de dispersión (DS, CV y *24 h weighted standard deviation*)<sup>147</sup>. Algunas recomendaciones basadas en la limitada evidencia sugieren que quizá la DS mostraría mejores resultados para la VPA a largo plazo, mientras que la ARV o la 24h-wSD serían superiores para la VPA a corto plazo<sup>148</sup>.

Los índices que pertenecen a una misma categoría suelen estar correlacionados entre sí (por ejemplo, la DS, la CV y la VIM), reflejando el hecho de que probablemente capturan la misma información sobre la VPA. Debido a ello, algunos autores opinan que realizando estas 3 medidas sobre los mismos pacientes se podría estar recalculando lo mismo y dar una falsa sensación de consistencia de los resultados. Por ello, algunos consideran que debería ser evitado<sup>149</sup>. En este sentido, podría ser interesante combinar índices de diferentes categorías ya que existe una pobre correlación entre ellos y eso podría indicar que reflejan diferentes aspectos de la VPA que podrían traducirse en diferentes implicaciones clínicas.

Tampoco existe un consenso claro sobre qué tipo de PA (sistólica o diastólica) utilizar. Generalmente, la mayoría de los estudios muestran que la VPA

sistólica tiene mayor asociación con los parámetros estudiados que la VPA diastólica<sup>148</sup>. No obstante, para la VPA a corto plazo algunos estudios han reportado que la VPA diastólica podría tener más valor que la sistólica<sup>150,151</sup>. Otro factor a tener en cuenta es la edad de la población estudiada, ya que en edades muy avanzadas la VPA sistólica podría tener una mayor importancia que la diastólica. Este fenómeno sería debido a la relación que existe entre la VPA (en particular, la VPA sistólica) y la rigidez arterial, la cual, a su vez, se correlaciona con la edad avanzada y con los niveles aumentados de PAS<sup>152</sup>.

**Figura 4. Limitaciones de la DS como índice de medición de la VPA.** Cuatro distribuciones de puntos completamente diferentes con la misma PA media ( $\bar{x}$ ), obtienen el mismo valor de DS. ARV tiene en cuenta la secuencia de valores y refleja mejor la VPA que la DS. Adaptado de Parati et al<sup>142</sup>.



### 1.3 VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL COMO FACTOR ASOCIADO A DETERIORO COGNITIVO

A partir de las evidencias de que la VPA podría explicar una parte del riesgo cardiovascular de manera independiente de las cifras medias de PA, empezó a surgir el interés por investigar si la VPA contribuiría también al riesgo de otras

consecuencias nocivas que se le habían atribuido a la HTA. En este sentido, se han realizado varios estudios que han asociado los diferentes tipos de VPA con el DC. No obstante, la evidencia existente para la enfermedad cardiovascular es en la actualidad muy superior a la existente para el DC, en la que aún quedan algunos aspectos por investigar.

La mayoría de los estudios que asocian VPA al DC se han centrado en el estado cognitivo de demencia (ya sea mostrando que una VPA aumentada predispone a una progresión más rápida de la demencia o al desarrollo de casos incidentes de demencia) o a su relación con peores puntuaciones en diferentes tests cognitivos y con una mayor carga de EPVC en la RMN<sup>153</sup>. No obstante, los niveles de evidencia existentes en estas cuestiones son diferentes según el tipo de VPA estudiada y según el parámetro cognitivo evaluado.

Como muestra de esta heterogeneidad, hay solamente dos estudios asociando de manera prospectiva la VPA a corto plazo con una peor cognición<sup>154,155</sup> pero existe una gran cantidad de literatura para la asociación de la VPA a largo plazo<sup>156-158</sup> con un peor rendimiento cognitivo medido con una gran variedad de escalas y evaluando diferentes dominios cognitivos. No existen estudios prospectivos para la VPA circadiana que permitan establecer el riesgo de aparición de DC según la alteración de los patrones circadianos sueño/vigilia. Todos los estudios asociando VPA circadiana y cognición se han hecho a partir de metodologías transversales.

Por otra parte, la evidencia existente es poco homogénea en cuanto a la asociación prospectiva entre la VPA y los diagnósticos cognitivos de demencia y, sobre todo, DCL. El hecho de que una elevada VPA a largo plazo (visita a visita) confiere un mayor riesgo de desarrollar demencia se ha constatado en varias cohortes prospectivas<sup>159,160</sup>, pero los estudios que asocian la VPA a corto plazo (circadiana y no circadiana) con el riesgo de desarrollar demencia tienen todos ellos una metodología transversal<sup>149,153</sup>.

La evidencia es también escasa para los estudios que evalúan la asociación entre la VPA y el diagnóstico de DCL (fase de alteración cognitiva inicial más leve que la demencia) y son transversales, faltando aún estudios longitudinales que permitan establecer cuál es el riesgo de desarrollar DCL incidente en

sujetos de la población general con una VPA elevada. Este vacío en el conocimiento contrasta con los estudios realizados con otros indicadores de daño cardiovascular, como la rigidez arterial o el índice tobillo brazo en los que de manera prospectiva se ha establecido su riesgo para desarrollar DCL incidente en la población general<sup>161,162</sup>. Este tipo de estudios prospectivos no se encuentran para establecer cuál es el riesgo de aparición de DCL en sujetos con una mayor VPA. Existe algún estudio transversal en poblaciones específicas que relacionan la VPA con el DCL, como en pacientes afectados de EA. Así, la VPA visita a visita fue comparada entre sujetos con EA en fase de demencia y de DCL confirmado por biomarcadores respecto a controles sanos, observándose una mayor VPA en los grupos de demencia y DCL<sup>163</sup>. Otro estudio comparó de manera transversal los patrones circadianos de VPA en 38 sujetos con DCL y 106 sujetos cognitivamente sanos, hallando de manera significativa mayor frecuencia de DCL en los patrones *rising* (50%), *extreme dipping* (32%) y *nondipping* (30%) respecto al patrón *dipping* (13.2%)<sup>164</sup>.

Tampoco está estudiado de manera longitudinal las transiciones cognitivas entre los estados de normalidad cognitiva y DCL en relación con los parámetros de VPA. Como se ha comentado anteriormente, en la población general de cierta edad son frecuentes los cambios diagnósticos entre ambos estados cognitivos con el tiempo (para mayor detalle véase el apartado 1.1.2 Transiciones entre estados cognitivos). Así, según las trayectorias cognitivas que sigan estos pacientes entre los estados de DCL y normalidad cognitiva podemos encontrar cuatro situaciones posibles: el paso de un estado de normalidad cognitiva a DCL incidente, la estabilidad dentro del estado de normalidad cognitiva, la estabilidad dentro del estado de DCL y la reversión desde un diagnóstico de DCL a la normalidad.

En principio, aquellos pacientes que revierten al estado de normalidad cognitiva desde la fase de DCL son los que tendrían un riesgo menor de posterior progresión a demencia, en comparación con los grupos de DCL incidente y DCL estable, que serían los estados que mostrarían mayor riesgo<sup>19</sup>.

Así, respecto a la VPA, y a modo de resumen, no existen estudios que evalúen de manera prospectiva en la población general el riesgo de DCL incidente y las

trayectorias longitudinales entre el estado de normalidad cognitiva y DCL que siguen los pacientes. Es decir, falta evidencia sobre si una VPA elevada confiere mayor riesgo en el tiempo de pasar de un estado de normalidad cognitiva a desarrollar un diagnóstico de DCL y si en los pacientes con DCL, esta VPA elevada, hace que una menor cantidad de pacientes reviertan a la normalidad (confiriendo así una mayor gravedad pronóstica de progresión a demencia con el tiempo).

A continuación, se comentarán los estudios más relevantes que relacionan la VPA a corto y largo plazo con el rendimiento en los tests cognitivos y con la progresión o desarrollo de DCL o demencia. En el **Apéndice C** se encuentra una tabla resumen con los estudios más representativos.

### 1.3.1 DETERIORO COGNITIVO Y VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL A CORTO PLAZO

#### 1.3.1.1 ESTUDIOS DE VARIABILIDAD CIRCADIANA

La variabilidad circadiana de la PA se refiere al estudio de los cambios fisiológicos tensionales producidos entre el periodo de vigilia y sueño (para más detalle, véase el apartado 1.2.2.2 Variabilidad de la presión arterial a corto plazo). Para su estudio se utilizan dispositivos de monitorización ambulatoria de la PA (MAPA).

Una cuestión en la que no coinciden los diferentes estudios es la manera de definir los patrones de *dipping* nocturno. Mientras la mayoría de los autores utilizan solamente las cifras de PAS<sup>164-170</sup>, algunos calculan el *dipping* de las cifras de PAS y PAD por separado<sup>171-173</sup>. Hay otros trabajos que para clasificar el patrón como *dipping* requieren que ambos valores de PA (tanto de la PAS como de la PAD) presenten una caída de PA nocturna del 10-20% respecto a la diurna<sup>174-176</sup>. Estos últimos estudios utilizan unos criterios más restrictivos para definir el *dipping*<sup>177</sup>, de tal manera que aquellos pacientes que presenten

descenso de PA nocturna que no llegue al 10% ya sea en PAS o PAD son clasificados como *nondipping*. No obstante, en las guías europeas de HTA más recientes no se especifica si debe usarse la PAS o la PAD para calcular los patrones circadianos<sup>122</sup> e incluso en artículos de revisión recientes consta que se puede utilizar cualquiera de las dos<sup>178</sup>, por lo que esta cuestión no queda bien definida y la mayoría de los autores expresan el patrón *dipping* calculado a partir de la PAS. Por último, hay algunos estudios en los que no se especifica si se ha utilizado la PAS o la PAD para calcular el *dipping*<sup>179,180</sup>.

Otro punto importante es en referencia al grupo de pacientes que presentan un patrón *extreme dipping* (caída más del 20% de la PA nocturna respecto a la diurna). Mientras que la mayoría de los estudios parecen apuntar que el patrón *nondipping* (caída de PA nocturna <10%) y *rising* (aumento de la PA nocturna respecto a la diurna) confieren mal pronóstico cognitivo en comparación con el patrón *dipping*, hay discrepancias en torno al *extreme dipping*. Muchos estudios no analizan este grupo de pacientes o definen la muestra como *dipper* o *nondipper* en función de si la caída de PA es superior o inferior al 10% y, por tanto, los *extreme dipper* quedarían incluidos en el grupo *dipper*<sup>168-170,174,179</sup>.

Entre los estudios que han analizado el patrón *extreme dipping* con la cognición hay discrepancias. Así Guo, en el estudio J-SHIPP<sup>164</sup> describió una asociación entre la prevalencia de DCL y los patrones circadianos en forma de J. La presencia de DCL fue significativamente mayor en el grupo de pacientes *extreme dipper* (32%), en el de *nondipper* (30%) y en el de *risers* (50%) respecto a aquellos con patrón *dipping* (13.2%). Es decir que tanto un descenso mayor del 20% de la PA nocturna, como inferior al 10% eran factores determinantes de DCL. Los mecanismos propuestos del efecto deletéreo del patrón *extreme dipping* serían que la caída excesiva de PA nocturna podría predisponer a desarrollar DC a través de una eventual hipoperfusión nocturna. En este sentido, este patrón de caída nocturna excesiva de PA se ha relacionado también con mayor presencia de infartos cerebrales silentes y peor pronóstico tras un ictus<sup>181</sup>. En cambio, otro estudio no mostró un peor rendimiento cognitivo para el patrón *extreme dipping*<sup>172</sup>. Por tanto, aún no existe un consenso claro sobre el pronóstico cognitivo de este patrón.

La mayoría de los estudios encontraron asociación entre los patrones de VPA circadiana y la cognición (ver **Apéndice C**). En concreto, los patrones *nondipping* y *rising* se relacionaron con peores puntuaciones cognitivas en diferentes tests<sup>165,166,168-170,179,180</sup>. No obstante, algunos estudios no hallaron asociación entre la VPA circadiana y la función cognitiva<sup>174,176</sup> o hallaron resultados en sentido contrario a los esperados<sup>173</sup>.

Toda esta evidencia, como se ha comentado, parte de estudios transversales. Resultaría interesante conocer si el patrón circadiano de PA (fácilmente evaluable si se dispone de un dispositivo de MAPA) pudiera ser un marcador predictivo que permitiera detectar pacientes con un mayor riesgo de desarrollar DC a largo plazo. Para ello se precisan estudios prospectivos que permitan evaluar dicho riesgo. Falta también conocer qué tipo de PA (PAS o PAD) es más rentable en el cálculo de los patrones circadianos para detectar la aparición de un eventual DC. Por último, falta evidencia en cuanto al pronóstico para la cognición que confiere el patrón *extreme dipping*, debido a los resultados dispares de los escasos estudios que lo han evaluado.

### 1.3.1.2 ESTUDIOS DE VARIABILIDAD NO CIRCADIANA

La VPA a corto plazo no circadiana ha sido menos estudiada que la VPA circadiana. Los estudios realizados sobre ella y la función cognitiva presentan una gran heterogeneidad en cuanto a los tipos de indicadores utilizados para expresar la VPA, al periodo del día estudiado (diurno, nocturno o ambos) y a los resultados obtenidos. También existe una gran diferencia entre los estudios en los parámetros cognitivos evaluados. Así, la función cognitiva se ha evaluado principalmente en la población general y mediante diferentes tests cognitivos. En algunos casos se han usado únicamente pruebas de cribado cognitivo breves (como el MMSE o el MoCA)<sup>167,182-187</sup> y en otras ocasiones se ha explorado la cognición en mayor o menor profundidad con baterías de tests neurocognitivos. No obstante, faltan estudios dirigidos a estudiar si este tipo de VPA se asocia con los diagnósticos de DCL.

Respecto a los parámetros utilizados para expresar la VPA, la DS es el más ampliamente estudiado<sup>182,183,185,187-189</sup>. Los resultados hallados en la literatura con este índice son contradictorios. En algún estudio se encuentra una asociación entre el DC y todos los valores de la DS (tanto para la PAS como la PAD y tanto para el periodo diurno como para el nocturno)<sup>189</sup>, mientras que otros autores sólo encuentran asociación con el DC para algunos valores de la DS como la DS diurna (tanto de PAS como de PAD)<sup>188</sup>. Un estudio valoró la asociación entre la DS solamente de la PAS diurna y encontró que una elevación en este parámetro se asociaba a peores puntuaciones del MMSE<sup>185</sup>. Otro autor que buscó la asociación entre la DS de la PAS y de la PAD tanto diurna como nocturna no encontró una asociación entre la DS y la función cognitiva evaluada mediante el MMSE<sup>182</sup>.

Los estudios que analizan otros parámetros además de la DS<sup>183,187</sup> o que no incluyen la DS en sus evaluaciones<sup>167,184,186,190,191</sup> aportan también resultados dispares según el índice utilizado. Así, el CV se asoció al DC en los dos estudios analizados<sup>183,191</sup>, aunque en uno de ellos solamente se encontró relación para los valores diurnos<sup>191</sup>. En cuanto a los dos estudios que analizaron el ARV, uno de ellos no encontró asociación entre el ARV de las PAS y el rendimiento cognitivo medido con el test MoCA<sup>167</sup>, mientras que otro sí que la halló para las puntuaciones del MMSE<sup>187</sup>.

Entre los diferentes estudios también hay diferencias en cuanto al periodo de tiempo (diurno o nocturno) escogido para estudiar la DS y el CV. Así, algunos autores los han calculado solamente de los valores de PA diurnos<sup>185</sup> mientras que en cuatro estudios lo han hecho por separado de las medidas diurnas y nocturnas<sup>182,188,189,191</sup>. Dentro de estos trabajos que evaluaron ambos periodos no hay tampoco consenso sobre qué periodo tiene mayor utilidad para predecir el DC. Así, hubo asociación solamente con la VPA del periodo diurno en dos estudios<sup>188,191</sup>, mientras que solamente la hubo con el periodo nocturno en uno<sup>182</sup> y en otro estudio ambos periodos (diurno y nocturno) se mostraron relacionados con parámetros de DC<sup>189</sup>. Esta falta de evidencia sobre qué periodo de VPA predice mejor el DC contrasta con la existente en los estudios que relacionan la VPA a corto plazo y la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

En ellos, la VPA calculada sobre el periodo nocturno parece ser superior a la del diurno para predecir diferentes eventos cardiovasculares<sup>88,128-130</sup>.

La mayoría de los estudios que evalúan este tipo de VPA tienen una metodología transversal. Hasta la actualidad, solamente existen dos estudios prospectivos en la literatura que relacionen la VPA a corto plazo con el DC<sup>187,191</sup>.

Así pues, la asociación entre la VPA a corto plazo no circadiana y el DC ha sido estudiada utilizando diferentes parámetros de medición de la VPA, diferentes tests de evaluación cognitiva y con resultados dispares entre estudios.

### 1.3.2 DETERIORO COGNITIVO Y VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL A LARGO PLAZO

La VPA a largo plazo es el tipo de VPA que ha sido estudiada en mayor extensión en cuanto a su relación con el DC y la que ha mostrado más evidencias a favor de esta asociación en un mayor número de trabajos. Desde el punto de vista técnico de obtención de datos puede ser más sencillo de implementar en la práctica clínica habitual que la VPA a corto plazo medida por MAPA. El acceso a la MAPA no siempre está disponible en todos los ámbitos clínicos y a veces es mal tolerado por el paciente. Por el contrario, para obtener la VPA a largo plazo solamente se necesitan las medidas de PA realizadas en diferentes visitas que pueden estar separadas entre semanas, meses o años.

Por otro lado, la VPA a largo plazo requiere un seguimiento de la evolución de las PA durante un periodo de tiempo que puede ser muy variable.

Precisamente esta variabilidad entre el tiempo de seguimiento, el intervalo entre diferentes mediciones de la PA y el número de determinaciones de PA usadas para calcular la VPA son aspectos que presentan una gran heterogeneidad entre los diferentes estudios que evalúan esta VPA y el DC<sup>192</sup>.

Así se pueden encontrar autores que realizan determinaciones de PA desde cada mes durante un año<sup>193</sup> hasta autores que realizan una determinación cada 4 años durante un total de 14 años<sup>194</sup>. En el tiempo de seguimiento durante el

que se van obteniendo las cifras de PA existe también una importante disparidad. Se pueden encontrar estudios con un tiempo de seguimiento de un año<sup>193,195</sup> hasta otros con un seguimiento de 11 años<sup>196</sup> o 14 años<sup>197</sup>, aunque en la mayoría de los estudios el tiempo de seguimiento medio oscila entre los 3 años<sup>194,198,199</sup> y los 6 años<sup>200,201</sup>. El tiempo de seguimiento podría ser un factor importante, ya que algunos estudios han encontrado que a medida que aumenta este tiempo, la asociación entre VPA a largo plazo y la cognición se hace más potente<sup>197,200</sup>.

Otro punto importante, es la manera de definir las cifras de PA a considerar para el análisis de la VPA. Mientras algunos estudios utilizan los valores de una única determinación de PA medida en la consulta<sup>198,199</sup>, otros consideran la media entre dos determinaciones de PA<sup>197,200-202</sup> y en otros estudios, ajustándose más a las recomendaciones de las guías clínicas<sup>203</sup>, realizan tres determinaciones de PA en la consulta y registran la media de la segunda y tercera determinación, evitando así el efecto bata blanca<sup>193,195,196</sup>.

Al igual que para la VPA a corto plazo, la DS y el CV han sido los parámetros más estudiados por la mayoría de los autores siendo en algunos casos los únicos índices evaluados<sup>194,195,196,199,202</sup>. Menos frecuentemente otros autores también utilizan otros índices como el ARV<sup>196,198</sup> o la VIM<sup>196,198,200,201,204,205</sup> que están menos influidos por los valores de PA media.

El momento de medir la cognición también difiere entre los diferentes artículos. En algunos de ellos se evalúa únicamente en un momento del seguimiento, usualmente coincidiendo con la última visita de valoración de la PA<sup>193,194,199</sup> mientras que otros estudios lo valoran varias veces durante el seguimiento pudiendo obtener datos respecto a la VPA a largo plazo y la progresión del declinar cognitivo<sup>195,196,201,205,206</sup>.

No obstante, a pesar de no existir una uniformidad en cuanto al número e intervalo de mediciones de PA, la VPA a largo plazo ha mostrado en múltiples estudios estar relacionada con diversos aspectos relacionados con la cognición. Así, algunos estudios han encontrado una asociación entre una elevada VPA y peor rendimiento cognitivo medido con diferentes tests<sup>193-196,198,199,201,204-207</sup>, mientras que otros han demostrado en estudios

longitudinales su utilidad para predecir el riesgo de demencia incidente en la población general<sup>197,198,200-202</sup>. Un estudio evaluó específicamente la incidencia de la elevación de la VPA a largo plazo sobre las diferentes etiologías de DC, hallando que tanto la DS como el CV y la VIM de la PAS y de la PAD conferían mayor riesgo de demencia tanto por EA como por demencia vascular<sup>200</sup>.

De entre todos los estudios que relacionan la VPA a largo plazo con la cognición, destaca el realizado por Yoo et al.<sup>200</sup> por la enorme cantidad de sujetos incluidos. En este estudio se incluyeron todos los sujetos que utilizan el sistema coreano de salud pública, que ofrece de manera gratuita evaluaciones de salud cardiovascular cada dos años a la población, incluyendo determinaciones de la PA. De esta manera se pudieron incluir a más de 7 millones de sujetos mayores de 40 años, que durante 8 años se habían realizado 3 o más determinaciones de PA. La VPA se calculó mediante la DS, el CV y la VIM de la PAS y de la PAD y se buscó su relación con los casos registrados en el sistema de salud de demencia incidente. Todos los índices de VPA tanto de PAS como de PAD se asociaron de manera lineal a mayor riesgo de desarrollar demencia por cualquier causa con una *hazard ratio* de 1.06 (1.04-1.07). La VPA a largo plazo se asoció a mayor riesgo tanto de demencia vascular como de EA. Además, el estudio pudo constatar que el presentar simultáneamente los valores de VPA de la PAS y de la PAD dentro del cuartil más alto confería más riesgo de desarrollar demencia que tener elevada solamente la VPA de la PAS o de la PAD (*hazard ratio* 1.18 [1.16-1.19]).

Los resultados de la mayoría de otros estudios que analizan la aparición de demencia incidente durante el periodo de seguimiento aportan resultados en la misma línea. El estudio realizado por Rouch et al. mostró que los parámetros de VPA analizados (DS, CV y VIM tanto de PAS como de PAD) se asociaron a mayor riesgo de demencia incidente<sup>198</sup>, al igual que otro estudio en el que se asoció el decil superior del CV de la PAS con un riesgo de demencia de 1.8 (1.2-2.7) y de 1.6 (1.1-2.5) para el CV de la PAD, comparado con los deciles de CV más bajos<sup>202</sup>. Solamente hay un estudio en el que no se encontró asociación entre ninguno de los parámetros de VPA y el riesgo de demencia<sup>201</sup>.

Estos estudios comentados que asocian la VPA a largo plazo con el riesgo de aparición de demencia incidente contrasta con la ausencia de trabajos que investiguen si la VPA a largo plazo confiere mayor riesgo de aparición del DCL. Este estado leve de DC suele preceder al de demencia y quizá en estas fases más iniciales de DC la modificación de los factores que puedan inducir su desarrollo, como los FR vascular o incluso disminuyendo la VPA en el eventual caso que se demostrase su asociación con una mayor incidencia de DCL, podrían modificar su evolución hacia la demencia.

Así pues, la evidencia parece apuntar hacia el hecho de que una elevada VPA a largo plazo se relaciona con un mayor declinar cognitivo, tanto en la población general como en pacientes afectados de EA, y con mayor riesgo de desarrollar demencia. Sin embargo, no se han encontrado estudios que analicen la posible asociación entre VPA a largo plazo y el DCL. Además, existe una importante heterogeneidad en los estudios, siendo el tiempo de seguimiento y el número de medidas de la PA tenidas en cuenta para calcular la VPA a largo plazo inconsistentes entre los diferentes estudios<sup>192</sup>.

### 1.3.3 MECANISMOS POTENCIALES DE ASOCIACION ENTRE VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y DETERIORO COGNITIVO

A pesar de las evidencias epidemiológicas de la asociación entre la VPA y el DC, los mecanismos biológicos subyacentes no están del todo aclarados.

Para sistematizar los mecanismos potenciales propuestos se dividirán entre aquellos que son consecuencia de alteraciones estructurales cerebrales (como la EPVC o la atrofia cerebral) y las alteraciones en la funcionalidad vascular cerebral (como la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, entre otras).

### 1.3.3.1 ALTERACIONES ESTRUCTURALES CEREBRALES

- Lesiones cerebrovasculares isquémicas

En primer lugar, existe evidencia de que una mayor VPA predispone a padecer ictus isquémicos<sup>86,149</sup>. El papel del ictus en el desarrollo del DC está bien establecido. Así, se calcula que el ictus dobla el riesgo de padecer demencia respecto a la población general<sup>208</sup>. No obstante, en múltiples estudios la asociación entre VPA y DC ha continuado existiendo tras excluir los pacientes con antecedentes de ictus<sup>165,168,169,171,188</sup>, por lo que el DC post-ictus solamente explicaría una parte de la relación entre VPA y DC.

La EPVC subclínica se considera otro importante mecanismo de asociación entre la VPA y el DC. Un metaanálisis de estudios poblacionales prospectivos mostró que una mayor VPA sistólica tanto a corto como a largo plazo se asocia a una mayor probabilidad de presentar LSB isquémicas (OR 1.26; intervalo confianza 95%: 1.06-1.50)<sup>209</sup>. Otra revisión sistemática que además de cohortes longitudinales también incluyó estudios de caso-control, mostró que la VPA tanto sistólica como diastólica se asociaba a mayor presencia de EPVC (incluyendo LSB, infartos lacunares y microsangrados)<sup>210</sup>. En cuanto a la VPA circadiana, también existen metaanálisis que asocian los patrones *nondipping* y *rising* con mayor carga de lesiones cerebrovasculares<sup>211</sup>. Kario et al., en otro estudio que también analizó el patrón circadiano *extreme dipping*, demostró que tanto este patrón como el *nondipping* tenían mayor extensión de EPVC silente, definida como infartos lacunares y LSB en sujetos asintomáticos<sup>212</sup>. Por otra parte, la progresión de la EPVC se ha asociado en varios estudios longitudinales a la aparición de DCL y a un declinar más rápido en varios test cognitivos<sup>213-215</sup>. Por tanto, la tendencia en sujetos con VPA aumentada a producirse lesiones cerebrovasculares podría ser uno de los posibles mecanismos para explicar su asociación con el DC.

- Mecanismos asociados a la neurodegeneración

Otro posible mecanismo por el que la VPA podría conducir al DC es a través de cambios asociados a la neurodegeneración<sup>210</sup>. Como se ha comentado en el

apartado 1.1.3 “Etiología del deterioro cognitivo”, en los pacientes con DC coexisten de manera frecuente los cambios anatomopatológicos de naturaleza neurodegenerativa con la EPVC<sup>25,29-32</sup>. Además, el DC vascular y el causado por la EA (entidad neurodegenerativa más frecuente) comparten FR, entre los que destacan los FR vasculares<sup>37,38</sup>. En esta línea, un aumento de la VPA ha mostrado predisponer tanto al DC de origen vascular como a la EA<sup>160,200</sup>. Debido a ello, varios autores han hipotetizado que el DC vascular y la EA podrían compartir algunos mecanismos patogénicos comunes<sup>153,216</sup>.

Se sabe por estudios experimentales que la hipoxia/isquemia es un potente modulador de la amiloidogénesis cerebral. La isquemia aumentaría la acumulación de proteína beta-amiloide (sustancia involucrada en la patogénesis de la EA) en el cerebro al producir una alteración de los mecanismos responsables de su eliminación<sup>217,218</sup> e inducir un aumento de su producción. Este aumento de la producción de la proteína beta-amiloide sería consecuencia de un aumento de la actividad de las enzimas secretasas inducida por la isquemia<sup>219-221</sup>. Estas enzimas seccionan la proteína precursora del amiloide generándose a partir de ella el péptido beta-amiloide. Así, tanto un aumento de la producción como una alteración en su eliminación podrían predisponer a un mayor acúmulo del amiloide y su eventual posterior depósito cerebral en forma de placas amiloides (lesión anatomopatológica característica de la EA). Además, otros estudios han mostrado que la isquemia puede alterar el funcionamiento de la barrera hematoencefálica que llevan al acúmulo cerebral de varias sustancias neurotóxicas que aceleran el proceso de DC<sup>221</sup>.

A nivel radiológico, la VPA ha mostrado estar relacionada con otros marcadores de neurodegeneración, como es la atrofia cerebral. Tanto la VPA a corto como a largo plazo se han asociado a índices de mayor atrofia cerebral total y de atrofia subcortical en varias cohortes prospectivas<sup>222,223</sup>.

Otros estudios han mostrado, también, una asociación entre una mayor atrofia de los hipocampos con una mayor VPA, aunque todos ellos con metodología transversal. Los hipocampos son estructuras situadas en la parte medial del lóbulo temporal y la magnitud de su atrofia se ha utilizado como un marcador radiológico de la EA desde hace casi 30 años<sup>224,225</sup>. Su presencia en pacientes

afectos de DCL o demencia aumenta la certeza diagnóstica de que la EA sea la responsable del DC<sup>3,4</sup>. La VPA tanto de la PAS como de la PAD ha mostrado en estudios a corto y a largo plazo estar asociada con la magnitud de la atrofia de los hipocampos<sup>156,194,226-229</sup>. No obstante, no existen estudios evaluados prospectivamente para esta asociación. De confirmarse, estos resultados podrían indicar que estas estructuras cerebrales que se afectan de manera preferente por la EA son más vulnerables a las alteraciones hemodinámicas producidas por la VPA. Otra posible explicación sería que una mayor VPA podría, por algún mecanismo fisiopatológico compartido con las enfermedades neurodegenerativas, inducir atrofia en estas regiones.

### 1.3.3.2 ALTERACIONES EN LA FUNCIONALIDAD VASCULAR CEREBRAL

El cerebro es un órgano altamente perfundido que posee mecanismos propios de autorregulación muy precisos para mantener un flujo sanguíneo relativamente estable a pesar de las oscilaciones de la PA sistémica<sup>26,47,230</sup>. Así, el flujo sanguíneo cerebral queda protegido de los efectos nocivos de ascensos bruscos de la PA corporal o en situaciones de hipotensión en los que se podrían producir lesiones isquémicas. No obstante, estos mecanismos funcionan dentro de unos valores límites de PA, habitualmente en PA medias de entre 50 y 150 mmHg<sup>231</sup>. Si se exceden estos límites, la autorregulación cerebral no puede compensar las cifras extremas de PA sistémica y el flujo sanguíneo cerebral puede verse comprometido.

En pacientes con HTA crónica se han descrito alteraciones de estos mecanismos reguladores del flujo sanguíneo cerebral, de tal manera que las cifras límite de PA que son capaces de regular viran hacia niveles más elevados<sup>47,149,232</sup>. Este cambio se produce para seguir intentando mantener el mismo nivel de perfusión cerebral adaptado a las cifras elevadas de PA<sup>47</sup>. Por tanto, el nivel inferior de PA hasta el que pueden compensar (habitualmente cifras de PA medias en torno a 50 mmHg) asciende, provocando que los episodios de hipotensión arterial se traduzcan más fácilmente en disminuciones transitorias en el flujo sanguíneo cerebral<sup>47</sup>.

Estas disminuciones en el flujo sanguíneo cerebral, a su vez, se han asociado a una progresión más rápida del DC y al riesgo de desarrollar demencia, tanto de origen vascular como el asociado a la EA<sup>233,234</sup>. Los pacientes con estos mecanismos reguladores alterados y con una elevada VPA podrían sufrir más fácilmente las consecuencias de las hipotensiones periódicas que suceden en el contexto de su VPA y estar más predispuestos a padecer episodios temporales de reducciones en el flujo sanguíneo cerebral que aquellos pacientes con unas cifras de PA más estables<sup>149,153,232</sup>. Estas disminuciones periódicas en la perfusión cerebral llevarían a la secreción de citoquinas proinflamatorias y a radicales libres derivados del oxígeno que acelerarían el DC<sup>235</sup>. De acuerdo con lo anteriormente explicado, estos episodios de isquemia predispondrían a la aparición de lesiones cerebrovasculares isquémicas y a una producción aumentada de la proteína beta-amiloide cerebral, facilitando en último término la aparición del DC.

Otras alteraciones que produce la VPA sobre la funcionalidad de los vasos sanguíneos cerebrales es a través del daño endotelial. Se ha descrito que el estrés mecánico producido sobre la pared vascular tanto por la VPA a corto como a largo plazo produce cambios en la reactividad del árbol vascular asociados a disfunción endotelial<sup>236</sup>. Ello se traduciría en una inhibición de la síntesis de óxido nítrico por las células endoteliales y en la alteración de la vasodilatación dependiente de estos mecanismos<sup>237</sup>.

Finalmente, la VPA a largo plazo se ha visto también asociada a una mayor rigidez de las arterias de gran calibre<sup>238</sup>. La pared vascular de estas arterias se adapta en cada pulso cardiaco a los cambios de presión producidos entre la sístole y la diástole para procurar que el flujo sanguíneo que llegue a las arteriolas y capilares sea lo menos pulsátil posible<sup>239</sup>. En pacientes de edad avanzada o con FR vasculares, como la HTA, se produce una rigidez de la pared de estas arterias que provoca una pérdida de su elasticidad y una transmisión del flujo sanguíneo de una manera más pulsátil y nociva a través de todo el torrente vascular<sup>240</sup>. Una mayor rigidez arterial se ha relacionado también con una mayor EPVC<sup>241</sup> y con el desarrollo de DC<sup>242</sup>. En pacientes con una excesiva VPA que además asocien una mayor rigidez de la pared se podría producir un efecto nocivo aditivo sobre el cerebro. En este sentido, los

resultados de un estudio reciente han sugerido que la asociación entre VPA y demencia parece más pronunciada en presencia de rigidez arterial elevada<sup>160</sup>.

## **2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**



Existen numerosas evidencias del papel de la variabilidad de la PA en el rendimiento cognitivo y la aparición de demencia. Sin embargo, desde un punto de vista clínico, es interesante conocer si existe alguna relación con el DCL al tratarse de un estado clínico que puede anticiparse al diagnóstico de demencia. En la actualidad todos los estudios prospectivos que evalúan la VPA con los diferentes diagnósticos cognitivos se centran en la categoría diagnóstica de la demencia. No existen estudios dirigidos específicamente a evaluar si la VPA a corto o a largo plazo confiere más riesgo de presentar DCL en la población general.

Además, se sabe que una proporción de pacientes con DCL revierten a la normalidad con el tiempo y que estos pacientes que revierten presentan un menor riesgo de evolución a demencia a largo plazo en comparación con los que presentan un DCL estable en el mismo periodo de tiempo. Actualmente, tampoco existen estudios dirigidos a evaluar si una VPA elevada se asocia a una determinada evolución del DCL con el tiempo.

Mientras que para la VPA a largo plazo existen estudios prospectivos que la relacionan con un mayor declinar cognitivo y con el riesgo de desarrollar demencia, existe muy poca evidencia de la relación entre la VPA a corto plazo y la cognición con diseños prospectivos. Harían falta más estudios para confirmarse dicha asociación, que podría implicar cambios en el seguimiento del régimen terapéutico de los pacientes con alteraciones cognitivas leves.

Por otra parte, la VPA podría asociarse a la aparición de DC tanto a través de mecanismos vasculares como de otros asociados a la neurodegeneración. Tanto las lesiones isquémicas sugestivas de EPVC como la atrofia cerebral en determinadas regiones como la medial del lóbulo temporal, se han relacionado con el DC. Sería interesante evaluar si estos cambios podrían estar asociados a la VPA, de manera independiente a las cifras medias de PA, con el objetivo de poder diseñar estrategias encaminadas a intentar reducir el impacto de la VPA sobre la cognición.

Así pues, hacen falta más estudios que aporten una mayor evidencia sobre la relación entre la VPA y el DCL a largo plazo y también entre la VPA y las transiciones cognitivas entre los estados de normalidad cognitiva y DCL.

También hacen falta más estudios que ayuden a discernir si la relación entre la VPA y el deterioro cognitivo es mediada por mecanismos asociados a la neurodegeneración y/o a través del desarrollo de lesiones isquémicas cerebrovasculares.

## **3. HIPÓTESIS**



Con todo lo anteriormente explicado, las hipótesis sobre las que se fundamenta esta tesis doctoral y que se tratarán de confirmar mediante diferentes estudios son:

- Una VPA elevada tanto a largo plazo como corto plazo (no circadiana) se relaciona en el tiempo con un mayor declive cognitivo evaluado mediante tests neurocognitivos y a un mayor riesgo de presentar DCL incidente de manera independiente a los valores de PA media. En cuanto a la VPA a corto plazo circadiana, los patrones *nondipping*, *rising* y *extreme dipping* se asocian a mayor riesgo de presentar DCL incidente respecto al patrón *dipping*.
- Una VPA elevada a corto plazo (no circadiana) y a largo plazo se relaciona con una mayor progresión de las lesiones cerebrovasculares y con mayor grado de atrofia de los hipocampos de manera independiente a los valores medios de PA. En referencia a la VPA a corto plazo circadiana, los patrones *nondipping*, *rising* y *extreme dipping* presentarán mayor progresión de las lesiones cerebrovasculares y mayor grado de atrofia respecto a los patrones *dipping*.



## **4. OBJETIVOS**



- OBJETIVO PRINCIPAL

Estudiar la VPA a corto y a largo plazo en una cohorte de pacientes hipertensos y determinar su asociación con el declive cognitivo y las transiciones en el estado cognitivo tras 4 años de seguimiento.

- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las transiciones en el estado cognitivo después de cuatro años en una cohorte de sujetos hipertensos y los factores asociados a dichas transiciones.

- Determinar la VPA a corto y a largo plazo en un estudio observacional en pacientes hipertensos seguidos durante 4 años y describir los factores asociados a esta variabilidad.

- Analizar la relación entre la VPA y el declive cognitivo y entre la VPA y las transiciones cognitivas entre los estados de normalidad y DCL y si dicha relación es independiente de las cifras medias de PA.

- Explorar mecanismos subyacentes a la VPA y a los cambios cognitivos observados (atrofia de los hipocampos y progresión de lesiones cerebrovasculares).



## **5. MÉTODOS**



En este apartado se realizará una descripción de la muestra de pacientes estudiados y también se describirá la manera en que se han definido y obtenido las variables de interés.

## 5.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

La presente tesis doctoral se ha realizado a partir de los datos obtenidos de los pacientes de la cohorte del estudio ISSYS (*Investigating Silent Strokes in Hypertensives, a magnetic resonance imaging Study*)<sup>243</sup>. A continuación, se describirán las características principales de dicho estudio.

### 5.1.1 ESTUDIO ISSYS

#### 5.1.1.1 OBJETIVOS Y POBLACIÓN DEL ESTUDIO ISSYS

El estudio ISSYS es un estudio epidemiológico poblacional, observacional y longitudinal que tuvo como objetivo principal la determinación de la prevalencia de lesiones cerebrovasculares silentes en una cohorte de sujetos hipertensos del área metropolitana norte de Barcelona, así como el estudio de los factores de riesgo asociados a la aparición de estas lesiones y el riesgo que asociaban de aparición de ictus y de DC.<sup>243</sup>

Para ello se seleccionaron de manera aleatoria pacientes con una edad comprendida entre 50 y 70 años, sin historia previa de ictus o demencia y afectados de HTA esencial diagnosticada como mínimo un año antes de la inclusión en el estudio. Los criterios de exclusión fueron:

- Historia previa de ictus o demencia.
- Contraindicación para la realización de la RMN craneal

- Sospecha de Síndrome de bata blanca.
- Enfermedad terminal.

Los pacientes fueron reclutados en el Área de Salud Barcelona Norte (SAP Muntanya). En dicha área sanitaria se calculó la existencia aproximada de unos 27.000 pacientes que eran posibles candidatos para el estudio (hipertensos, sin antecedentes de ictus y con edades comprendidas entre 50 y 70 años). Los pacientes fueron reclutados en 14 centros de atención primaria que pertenecían al Área de Salud Barcelona Norte. Para ello se realizó un muestreo aleatorio de los pacientes estratificados por edad y sexo y se facilitó un listado de pacientes a los médicos de atención primaria. Los pacientes seleccionados en el muestreo fueron invitados telefónicamente a participar en el estudio. La cohorte de pacientes inicialmente seleccionada fue de 1037 sujetos.

#### 5.1.1.2 DISEÑO DEL ESTUDIO ISSYS

El estudio ISSYS constó de dos visitas presenciales: una visita basal realizada entre 2010 y 2012 y una visita de seguimiento que se llevó a cabo entre 2014 y 2016. El tiempo medio entre ambas visitas fue de 4 años.

Un total de 976 pacientes completaron la visita basal, y de estos se invitó a 483 a realizar la segunda visita presencial del estudio. Finalmente, 361 individuos de los 483 (74.7%) accedieron a participar en la visita de seguimiento.

En ambas visitas se realizaron los siguientes procedimientos:

- Recogida de datos demográficos y de antecedentes médicos. Los datos demográficos incluían edad, sexo y nivel educacional expresado en años completados de escolarización. En cuanto a los antecedentes médicos se recogió la duración de la HTA y la presencia de otros FR vascular como la diabetes mellitus, la dislipemia, el consumo enólico (en gramos a la semana) y el hábito tabáquico (actual, pasado o no fumador). También se registraron los fármacos antihipertensivos que estaba tomando el paciente.

- Exploración física, donde se recogía la altura, el peso, el perímetro abdominal y se determinó la PA en la consulta. Para su determinación se realizó una triple toma de PA tras 5 minutos de reposo (utilizándose la media de las 2 últimas lecturas).
- Estudios de MAPA
- Evaluación cognitiva
- RMN cerebral

En la primera visita se solicitó una analítica sanguínea que incluyó hemograma y bioquímica (con determinación de glucosa, colesterol total y colesterol HDL, ionograma y función hepática).

Los estudios de la MAPA, los tests cognitivos y las RMN cerebrales se explicarán con mayor detalle en el siguiente apartado.

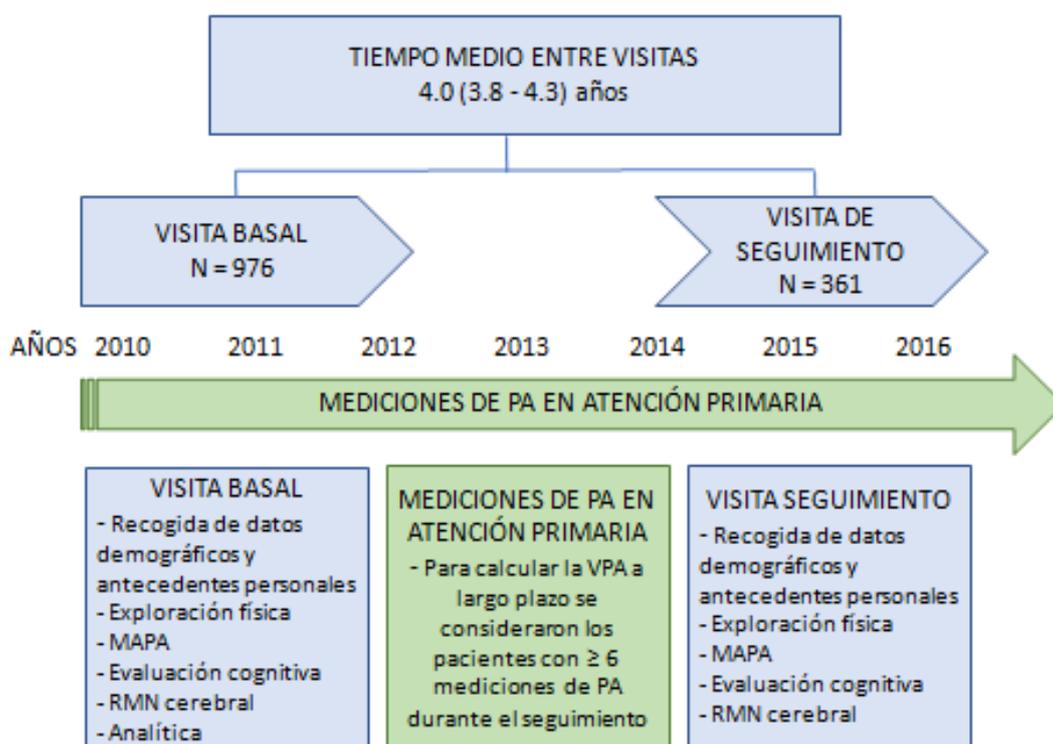
### 5.1.2 MUESTRA DE PACIENTES DE LA TESIS DOCTORAL Y PROCEDIMIENTOS REALIZADOS

La muestra de 361 pacientes hipertensos sin historia previa de ictus o demencia que fueron seleccionados aleatoriamente del Área de Salud Barcelona Norte para participar en el estudio ISSYS y que completaron las dos visitas del estudio separadas entre ellas por una media de cuatro años, es en la que se centran los resultados de la presente tesis doctoral.

En los 361 pacientes se realizó una evaluación cognitiva en las dos visitas del estudio ISSYS. En ambas visitas también se realizaron RMN craneal y estudios de MAPA. Además, también se obtuvieron de todos los pacientes el registro de las medidas de PA realizadas en las consultas de Atención Primaria durante el periodo comprendido entre las dos visitas del estudio. En la Figura 5 se muestra gráficamente el protocolo del estudio en el que se basa la presente tesis doctoral.

A continuación, se explicarán con más detalles los procedimientos realizados a los pacientes que permitieron obtener los datos del presente trabajo.

**Figura 5. Esquema de las visitas del estudio.**



### 5.1.2.1 MONITORIZACIÓN AMBULATORIA 24 HORAS DE LA PRESIÓN ARTERIAL. ESTUDIO DE LA VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL A CORTO PLAZO

Para realizar la MAPA se utilizó un dispositivo automatizado (*Spacelabs Healthcare, Issaquah, Washington*), que ha sido validado por la Sociedad Británica de Hipertensión<sup>244</sup>. Dicha monitorización se llevó a cabo en días laborales y se animaba a los participantes a mantener sus actividades cotidianas habituales. Cuando fue necesario, se utilizaron manguitos para personas con obesidad. Durante la vigilia (definida como de 06:00h a 22:59h)

se programó para tomar medidas cada 20 minutos y de noche (definida como de 23:00h a 5:59h) se tomaron medidas cada 30 minutos. De estos registros de PA se calcularon las PA medias de 24 horas, las PA medias diurnas y nocturnas tanto de la PAS como de la PAD. A partir de los registros de la MAPA se calcularon también los índices de VPA a corto plazo, tanto circadiana como no circadiana.

Se consideraron como registros no válidos y fueron excluidos del estudio aquellos que tenían menos de un 70% de medidas válidas durante todo el periodo de la MAPA y aquellos que presentaban menos de dos medidas válidas por hora durante el día o menos de una medida válida en una hora durante la noche. También se excluyeron los pacientes afectos de fibrilación auricular para realizar la MAPA.

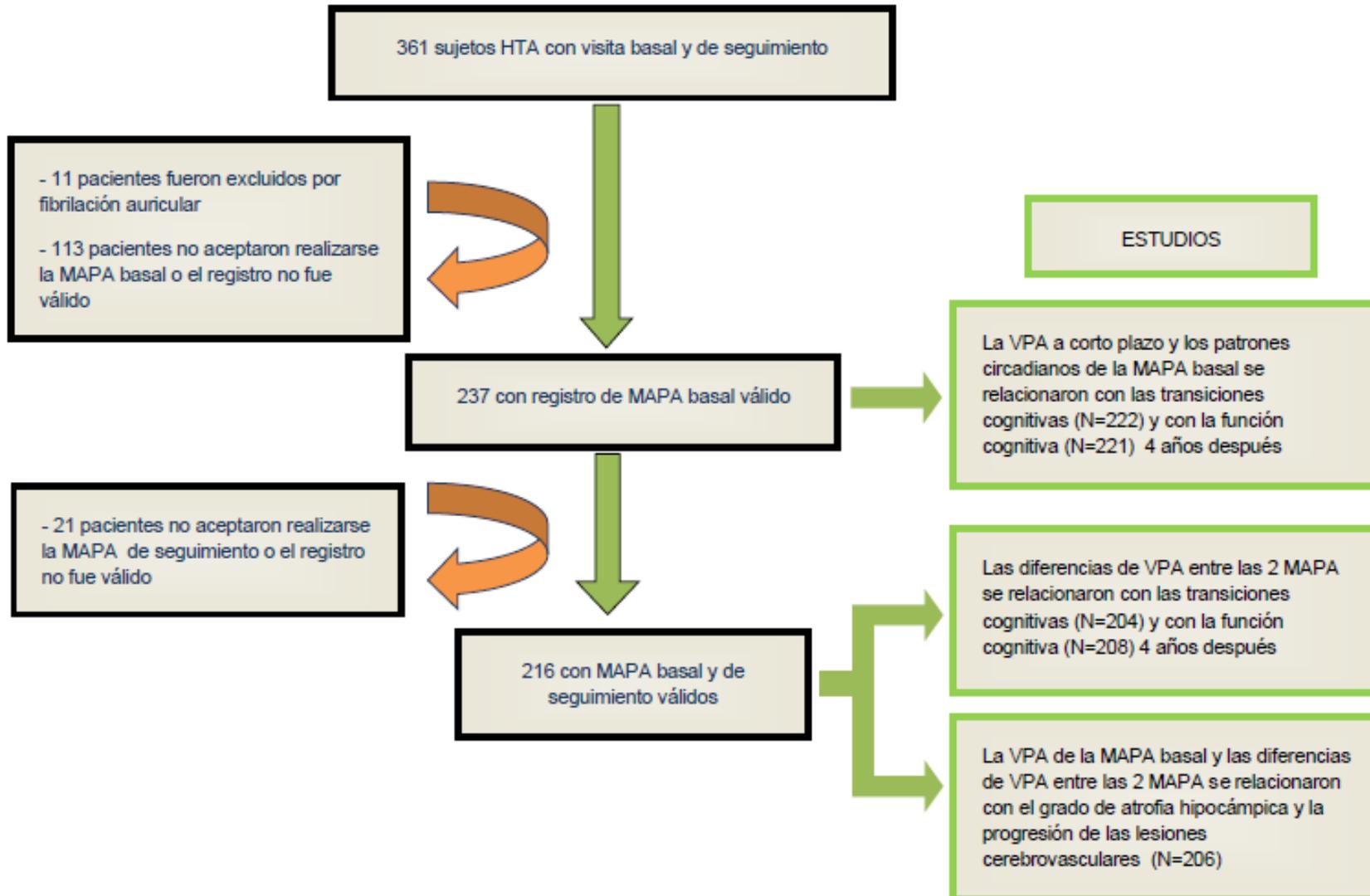
De los 361 pacientes de la muestra, 11 de ellos tenían antecedentes de fibrilación auricular, por lo que fueron excluidos de la realización de la MAPA. 113 pacientes no aceptaron la realización de la MAPA en la visita basal o bien no obtuvieron registros válidos de la MAPA. Finalmente se dispuso de 237 pacientes con registros válidos de la MAPA basal. Sobre estos 237 pacientes se estudió la relación entre la VPA a corto plazo y los patrones circadianos de la MAPA basal con las transiciones cognitivas y con la puntuación de la DRS-2 cuatro años después.

A estos 237 pacientes se les planteó realizar una nueva MAPA en la visita de seguimiento. En 21 casos hubo rechazo por parte del paciente o bien no se obtuvieron registros válidos de la MAPA. Así, 216 pacientes tuvieron registros válidos de la MAPA tanto en la visita basal como en la de seguimiento. En estos 216 pacientes se calcularon los mismos índices de VPA obtenidos en la segunda MAPA que los que se obtuvieron en la primera MAPA. Se computaron las diferencias entre los índices de VPA entre ambas MAPA para estudiar si la progresión en la VPA a lo largo del tiempo se correlaciona también con la cognición. Así, se obtuvo la diferencia de cada índice de VPA restando su valor de la segunda MAPA menos el valor de la primera MAPA.

El diagrama de flujo de los pacientes en los que se realizó el estudio de la VPA a corto plazo se muestra en la **Figura 6**.



Figura 6. Diagrama de flujo de los pacientes del estudio de la VPA a corto plazo.



### 5.1.2.2 DETERMINACIONES DE LA PRESIÓN ARTERIAL EN LAS CONSULTAS DE ATENCIÓN PRIMARIA DURANTE LOS CUATRO AÑOS DE SEGUIMIENTO. ESTUDIO DE LA VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL A LARGO PLAZO

Se obtuvieron los valores de medición de la PA de las consultas de Atención Primaria de la muestra de 361 pacientes durante el periodo comprendido entre las dos visitas del estudio. Estos valores fueron extraídos por un técnico de salud a partir del registro en la historia clínica informatizada, y se obtienen en el seguimiento habitual de los pacientes hipertensos en Atención Primaria, con una periodicidad variable. Las cifras de PA así obtenidas se utilizaron para calcular la VPA a largo plazo (VPA visita a visita) de los pacientes.

Se consideró que para realizar un cálculo representativo de la VPA visita a visita, los pacientes debían tener como mínimo seis determinaciones de PA en el periodo comprendido entre ambas visitas. Debido a ello, 106 pacientes fueron excluidos del estudio al tener menos de 6 determinaciones de la PA durante el seguimiento.

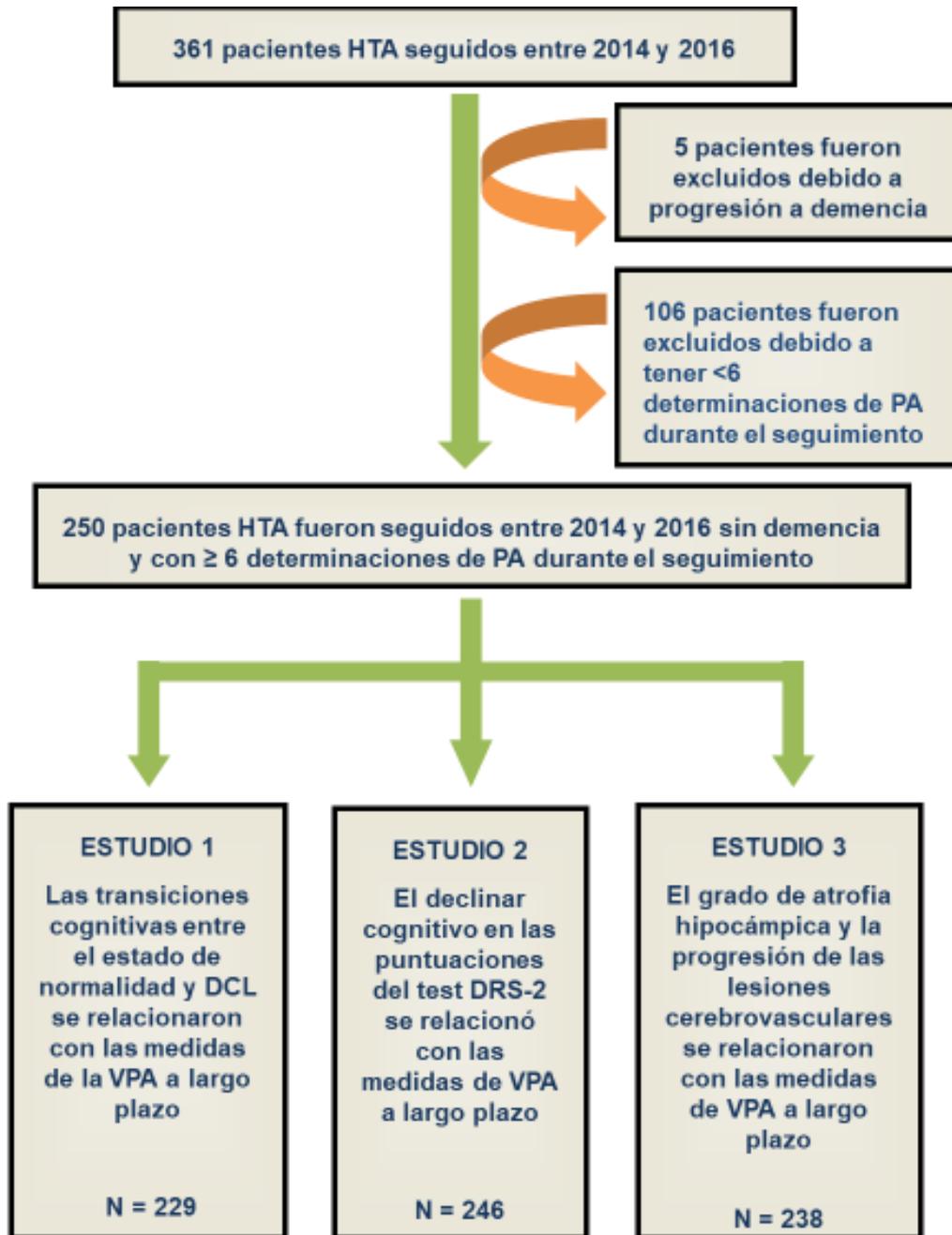
Uno de los objetivos del presente estudio fue el determinar las transiciones cognitivas entre el estado de normalidad cognitiva y DCL, motivo por el cual también se excluyeron del análisis aquellos pacientes que durante la evolución progresaron a demencia. Debido a ello, 5 pacientes fueron también excluidos del análisis.

Finalmente se obtuvieron 250 pacientes sobre los que se calculó la VPA a largo plazo. De estos, 229 pacientes presentaban un diagnóstico del estado cognitivo (envejecimiento normal o DCL) en las dos visitas (basal y de seguimiento). En ellos se estudió la asociación de la VPA a largo plazo con los estados cognitivos. En 246 pacientes se disponía de las puntuaciones de los tests cognitivos de cribado *Dementia Rating Scale-2* (DRS-2) en las 2 visitas. En ellos se pudo correlacionar los valores de la VPA con las puntuaciones

cognitivas de este test. En 238 pacientes se disponía de las imágenes de la RMN craneal en las dos visitas y en ellos se pudieron correlacionar los valores de la VPA a largo plazo con el grado de atrofia hipocámpica y con la progresión de las lesiones cerebrovasculares.

El diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el análisis de la VPA a largo plazo se encuentra representado en la **Figura 7**.

Figura 7. Diagrama de flujo de los pacientes del estudio de la VPA a largo plazo.



### 5.1.2.3 EXPLORACIONES COGNITIVAS

Todos los pacientes completaron un test de cribado cognitivo tanto en la visita basal como de seguimiento. Esta prueba cognitiva fue la *Dementia Rating Scale-2nd version (DRS-2)*<sup>245</sup>, que se encuentra adaptada a la lengua castellana y del que se disponen datos normativos de referencia en población española<sup>246</sup>.

La DRS-2 incluye tests que permiten la evaluación de 5 dominios cognitivos: atención, iniciación/perseveración, construcción, conceptualización y memoria. La puntuación total bruta de la DRS-2 va de 0 a 144 puntos. Esta puntuación total se ajusta por edad y escolaridad para obtener puntuaciones tipificadas (rango: 1-19, media: 10, desviación estándar: 3).

Todos los pacientes que presentaban en alguna de las dos visitas quejas cognitivas y un rendimiento alterado en la DRS-2 (definido como puntuación total ajustada  $\leq 8$ ) fueron invitados a realizar una visita complementaria donde se les realizaba una valoración neurológica y neuropsicológica en mayor profundidad.

En esta visita, una neuróloga llevaba a cabo una anamnesis dirigida a detectar sintomatología cognitiva, conductual o deterioro de la capacidad funcional, así como una exploración neurológica completa. El estado funcional del paciente era evaluado mediante la versión española de la escala *Interview for Deterioration of Daily Living Activities in Dementia (IDDD)*<sup>247</sup>, que incluye subescalas para poder valorar tanto las AIVD como las actividades más básicas de la vida diaria (ABVD). La presencia de síntomas depresivos se evaluaba mediante la versión española de la escala de depresión de Zung<sup>248</sup>. Además, en esta visita se administraban también una batería de tests neurocognitivos por un neuropsicólogo entrenado en la administración e interpretación de estos tests. Posteriormente, los casos fueron discutidos entre la neuróloga y el neuropsicólogo con el objetivo de diagnosticar la presencia de DCL o envejecimiento cognitivo normal.

En la **Tabla 4** se resumen los tests neuropsicológicos realizados en aquellos pacientes que presentaban una puntuación escalar  $\leq 8$  en la DRS-2, así como las principales funciones cognitivas que evalúa cada test. El protocolo neuropsicológico completo que se utilizó en el estudio ISSYS se encuentra publicado<sup>249</sup>.

Los criterios usados para el diagnóstico de DCL fueron adaptados a partir de los de Petersen-Winblad, de manera similar a como lo realizó previamente un grupo de investigación de la fundación ACE<sup>16,250</sup>. De manera resumida, se diagnosticó DCL cuando se cumplían los siguientes supuestos:

- Una alteración objetiva en uno o más dominios cognitivos evaluados en la exploración neuropsicológica. Dicha alteración se definió como una puntuación ajustada inferior a 1 desviación estándar en comparación al grupo de referencia.
- Las ABVD debían estar preservadas, pudiéndose observar alteraciones leves en el caso de las AIVD.
- Presencia de quejas subjetivas de memoria reportadas por el paciente o por un familiar fiable.
- Ausencia de otras enfermedades concurrentes que pudieran, en parte, explicar las quejas cognitivas.

Aquellos pacientes que presentan una puntuación  $> 8$  en la DRS-2 o que se sometieron a la exploración cognitiva completa y no cumplieron con los criterios de DCL fueron considerados como sujetos con normalidad cognitiva.

Se recogieron las puntuaciones de la DRS-2 totales y las de las subescalas de atención, iniciación/perseveración, construcción, conceptualización y memoria. Las puntuaciones de iniciación/perserveración y conceptualización se agruparon en una variable llamada función ejecutiva como la media entre las puntuaciones de iniciación/perserveración y conceptualización.

**Tabla 4. Tests cognitivos utilizados en el estudio y funciones cognitivas evaluadas.**

<b>Prueba psicométrica</b>	<b>Funciones evaluadas</b>
<i>Dementia Rating Scale 2nd version</i> <sup>245</sup>	Global
<b>Exploración cognitiva completa*</b>	
Test de aprendizaje audioverbal de Rey <sup>1</sup> Reproducción visual 1 y 2 de la WMS <sup>251</sup>	Memoria
Test de Stroop <sup>254</sup> Trail Making Test parte A <sup>252</sup> Trail Making Test parte B <sup>252</sup> Fluencia Verbal fonética y semántica <sup>253</sup>	Funciones ejecutivas
Imitación de posturas (Test Barcelona) <sup>255</sup> Gesto simbólico órdenes (Test Barcelona) <sup>255</sup>	Praxias ideomotoras
Test del Reloj <sup>1</sup> Diseño de cubos de la WAIS III <sup>1</sup>	Funciones visuoespaciales
<b>Evaluación de la funcionalidad</b>	
<i>The Interview for Deterioration of Daily Activities Living in Dementia</i> <sup>247</sup>	AIVD ABVD
<b>Trastornos neuropsiquiátricos</b>	
Escala de depresión de Zung <sup>248</sup>	Síntomas depresivos

\*La evaluación neuropsicológica completa se realizó en aquellos pacientes con sospecha de deterioro cognitivo según la puntuación ajustada por edad y escolaridad de la DRS-2. Abreviaciones: WMS, *Wechsler memory scale*; WAIS, *Wechsler Adult Intelligence Scale*. AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria. ABVD: actividades básicas de la vida diaria

#### 5.1.2.4 RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL

Después de la inclusión en el estudio, se realizó a los pacientes una RMN craneal dentro de los siguientes 30 días tras la visita basal. Todas las RMN fueron realizadas en el mismo equipo de 1.5 Teslas (Signa HDx1.5; General Electric, Waukesha, WI) utilizando el mismo protocolo. En todos los pacientes se obtuvieron secuencias axiales ponderadas en T1, T2, eco de gradiente y *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR) y sagitales ponderadas en T1. Los cortes tenían un grosor de 5 mm con una separación entre cortes de 1.5mm. Se obtuvieron aproximadamente 20 cortes axiales y sagitales.

En la visita de seguimiento se realizó otra RMN craneal con el mismo protocolo y en el mismo equipo que para la RMN basal. Además, en esta segunda visita se incluyó también una secuencia de volumetría cerebral ponderada en T1 (3D-BRAVO), con cortes de 1 mm de grosor y sin separación entre cortes. Esta secuencia fue la utilizada para la medición de la atrofia de los hipocampos.

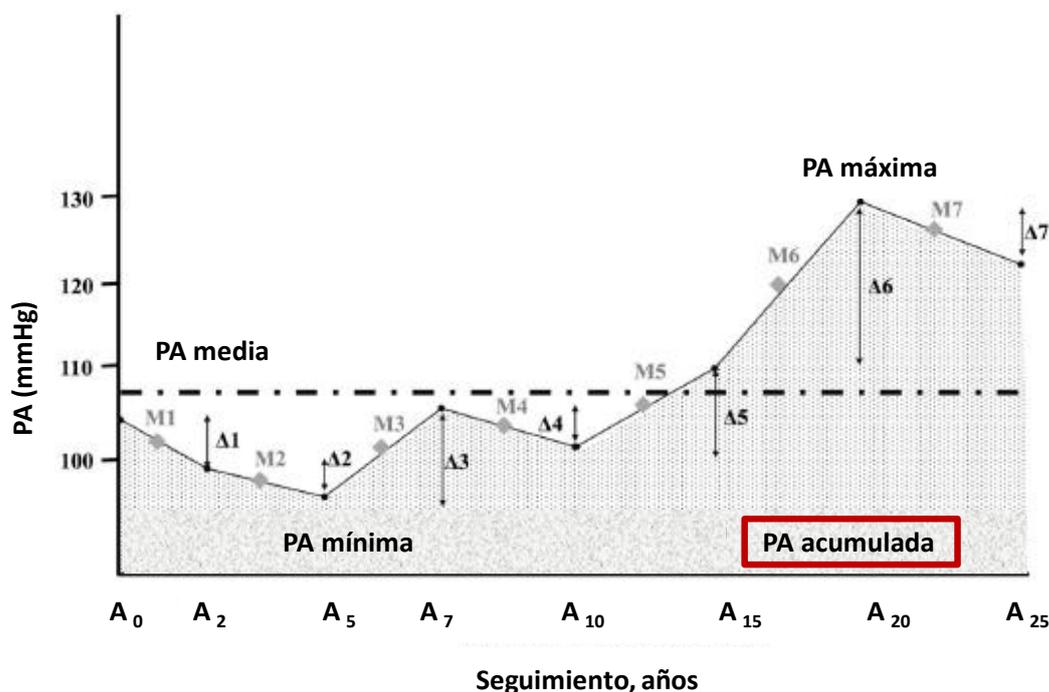
## 5.2 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DE INTERÉS

### 5.2.1 DETERMINACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL MEDIA EN LA MAPA Y DE LA PRESIÓN ARTERIAL ACUMULADA A LARGO PLAZO

Del dispositivo de la MAPA se obtuvieron la PAS media y PAD media tanto del periodo diurno (de 06:00h a 22:59h) como del periodo nocturno (de 23:00h a 5:59h) del registro de PA de 24 horas. Los cálculos de VPA a corto plazo se ajustaron por estos valores de PA media. En concreto, los índices de VPA sistólica se ajustaron por la PAS media y los índices de VPA diastólica por la PAD media.

De las determinaciones de la PA realizadas durante las consultas en Atención Primaria se calculó la PA acumulada, tanto de la PAS como de la PAD. La PA acumulada se define como la suma de las PA medias entre cada par de determinaciones de PA consecutivas multiplicada por el tiempo entre ambas visitas. Sus unidades de medida son mmHg x años. Representa el área bajo la curva de la distribución de los valores de PA a lo largo del tiempo (**Figura 8**). La PA se corresponde con la exposición a la PA a lo largo del seguimiento y puede expresarse como un valor de exposición promedio anual.

**Figura 8. Determinación de la PA acumulada.** Adaptado de Yano et al.<sup>157</sup>



Ejemplo de seguimiento de PA a lo largo de 8 visitas en 25 años. La PA media entre visitas sucesivas se representa como M (M1 a M7). Cada visita se lleva a cabo en un intervalo de tiempo diferente en años ( $A_0$  a  $A_{25}$ ). La PA acumulada (representada por el área bajo la curva sombreada en gris) se calcularía como  $(M1 \times 2 \text{ años} + M2 \times 3 \text{ años} + M3 \times 2 \text{ años} + M4 \times 3 \text{ años} + M5 \times 5 \text{ años} + M6 \times 5 \text{ años} + M7 \times 5 \text{ años})$ . PA: presión arterial.

En una distribución de  $N$  mediciones de PA, dadas dos medidas de PA adyacentes,  $PA_i$  y  $PA_{i+1}$  tomadas en los tiempos  $t_i$  y  $t_{i+1}$  se utilizaría la siguiente fórmula para su cálculo<sup>256</sup>

$$PA \text{ acumulada} = \sum_{i=1}^{N-1} \left( \frac{PA_i + PA_{i+1}}{2} \right) \times (t_{i+1} - t_i)$$

Existen estudios previos sobre VPA a largo plazo que han ajustado sus resultados por la PA acumulada<sup>157,227</sup>. En nuestro estudio se consideró más apropiado utilizar los valores de la PA acumulada para ajustar los resultados de

la VPA a largo plazo al no conocerse los intervalos de tiempo entre las medidas sucesivas de PA. La VPA de la PAS se ajustó por la PAS acumulada y la VPA de la PAD por la PAD acumulada.

## 5.2.2 CÁLCULO DE LOS ÍNDICES DE VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL

A partir de los valores de PA obtenidos de la MAPA se calcularon los índices de VPA a corto plazo, tanto para la PAS como para la PAD, y los patrones circadianos de VPA.

A partir de los valores de PA obtenidos de las determinaciones en las consultas de Atención Primaria se obtuvieron los índices de VPA a largo plazo tanto de la PAS como de la PAD.

Los índices de VPA a corto y a largo plazo y los patrones circadianos se obtuvieron de igual forma que lo referido en la literatura previa y tal como están reflejados en la tabla del **Apéndice B**. Se calcularon dos índices de VPA de dispersión en torno a la media (DS y CV) y el ARV que tiene en cuenta la VPA entre medidas sucesivas de PA. Los índices de VPA se calcularon para la PAS y para la PAD.

A continuación, se expone de forma resumida la manera de calcular los índices de VPA utilizados. Para mayor detalle sobre estos índices se remite al lector al capítulo 1.2.3 (Índices de medición de la variabilidad de presión arterial).

### 5.2.2.1 DESVIACIÓN ESTÁNDAR

La desviación estándar (DS) es un índice de dispersión en torno a la media. Matemáticamente es la raíz cuadrada de la media de las desviaciones respecto al valor medio de una distribución elevadas al cuadrado. La fórmula que se usó para calcularla es la siguiente:

$$DS = \sqrt{\frac{\sum(X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

donde  $X_i$  representa cada valor individual de PA,  $\bar{X}$  representa la media de las determinaciones de PA y  $n$  representa el número de observaciones de PA realizadas.

### 5.2.2.2 COEFICIENTE DE VARIACIÓN

El coeficiente de variación (CV) es otro índice de dispersión en torno a la media. Se define como el cociente entre la DS y el valor medio de la PA. La fórmula que se usó para calcularlo en nuestro estudio es la siguiente:

$$CV = \frac{DS}{\bar{x}} \times 100$$

donde  $\bar{x}$  representa el valor medio de PA.

### 5.2.2.3 AVERAGE REAL VARIABILITY

La *Average Real Variability* (ARV) es un índice que no depende de la PA media, sino que es un reflejo de la VPA entre determinaciones sucesivas de la PA, ya que representaría la media de todas las diferencias de PA entre dos medidas consecutivas.

La fórmula que se usó para calcularla fue:

$$ARV = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{N-1} |PA_{k+1} - PA_k|$$

donde N representa el número total de determinaciones de PA y k representa cada medida en concreto.

### 5.2.2.4 PATRONES CIRCADIANOS

Los niveles de PA nocturnos caen un 10-20% respecto a los diurnos de manera fisiológica. El porcentaje de esta caída nocturna se conoce como *dipping*, y se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$Dipping = \frac{(PA \text{ media día} - PA \text{ media noche})}{PA \text{ media día}} \times 100$$

Dependiendo del valor del *dipping* se definieron una serie de patrones circadianos:

-Patrón *Dipping*: cuando el *dipping* fue entre un 10 y un 20%

-Patrón *Nondipping*: cuando el *dipping* fue  $< 10\%$  respecto a las cifras diurnas.

-Patrón *Rising*: cuando las cifras de PA nocturnas aumentaron respecto a los valores diurnos.

-*Extreme Dipping*: cuando las cifras de PA nocturna caen  $> 20\%$  respecto a las diurnas.

### 5.2.3 DIAGNÓSTICO DE LAS TRANSICIONES COGNITIVAS

Como se ha comentado anteriormente, en las dos visitas (basal y de seguimiento) se determinó si el paciente era considerado normal cognitivamente o era diagnosticado de DCL, como resultado de las exploraciones neurológicas y neuropsicológicas realizadas en las visitas (para más detalle, véase apartado 5.1.2.3 Exploraciones cognitivas).

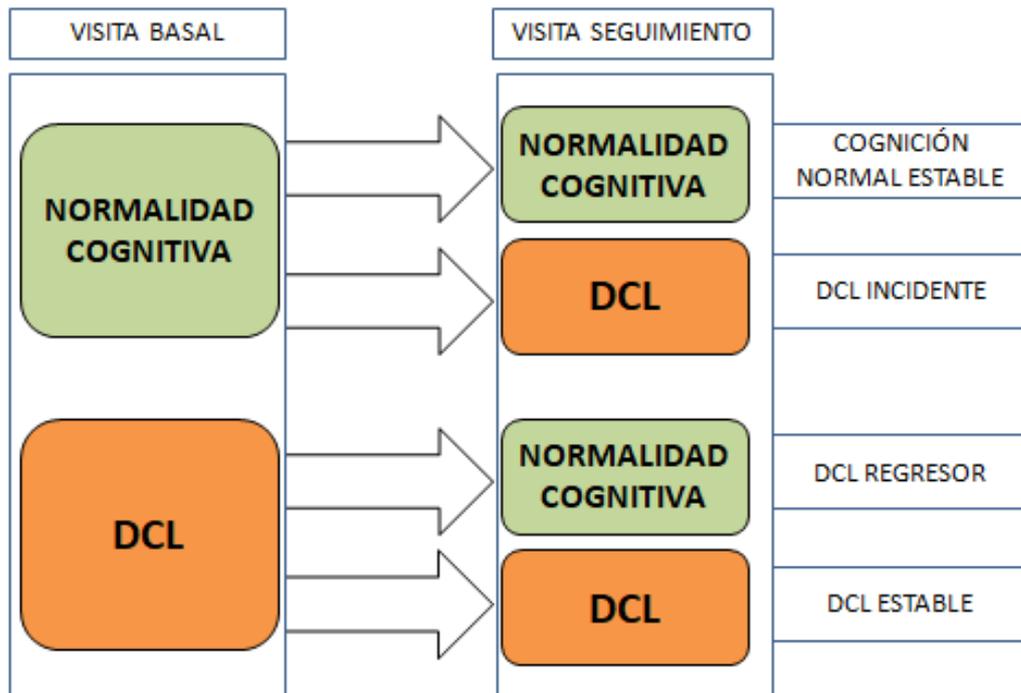
En función del diagnóstico cognitivo que presentase cada individuo en las dos visitas del estudio, se definieron cuatro posibles transiciones cognitivas entre las dos visitas:

- Cognición normal estable: normalidad cognitiva en las dos visitas.
- DCL estable: DCL en ambas visitas.
- DCL regresor: DCL en la visita basal y normalidad cognitiva en la visita de seguimiento.
- DCL incidente: normalidad cognitiva en la visita basal y DCL en el seguimiento.

En la **Figura 9** están esquematizadas las posibles transiciones cognitivas entre las dos visitas del estudio.



Figura 9. Posibles transiciones cognitivas entre las dos visitas del estudio.



## 5.2.4 EVALUACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE LA RMN CRANEAL

### 5.2.4.1 ATROFIA DE LOS HIPOCAMPOS

El grado de atrofia de los hipocampos fue evaluado únicamente en la RMN craneal de la visita de seguimiento. Para ello se utilizó la escala descrita originalmente por Scheltens et al.<sup>224,225</sup> que valora la atrofia en la región temporal medial (ATM) del cerebro. Los hipocampos son unas estructuras que se localizan en esta región cerebral y cuya atrofia se considera un marcador radiológico característico de la EA<sup>2,3,224,225</sup>. Para su evaluación se utilizó el

plano coronal de la secuencia volumétrica T1 3D BRAVO en la RMN craneal de la visita de seguimiento.

La puntuación en la escala de Scheltens cuantifica la ATM en base al análisis visual de tres estructuras (la cisura coroidea, el asta temporal del ventrículo lateral y el hipocampo). La atrofia de estas estructuras en las imágenes coronales de la RMN craneal se manifiesta por una pérdida de altura de la formación hipocampal junto con un ensanchamiento de la cisura coroidea y del asta temporal del ventrículo lateral. Dependiendo de la intensidad de estos cambios, esta escala asigna una puntuación de 0 al 4. Brevemente, una puntuación de “0” indica ausencia de atrofia, una puntuación de “1” indica ensanchamiento de la cisura coroidea, una puntuación de “2” asocia además un ligero ensanchamiento del asta temporal y una ligera disminución del volumen del hipocampo, una puntuación de “3” incluye una pérdida moderada del volumen hipocámpico y la puntuación de “4” se asocia a marcada atrofia de todas estas estructuras. La **Tabla 5** ilustra la manera de asignar las puntuaciones de esta escala y en la **Figura 10** hay ejemplos de puntuaciones.

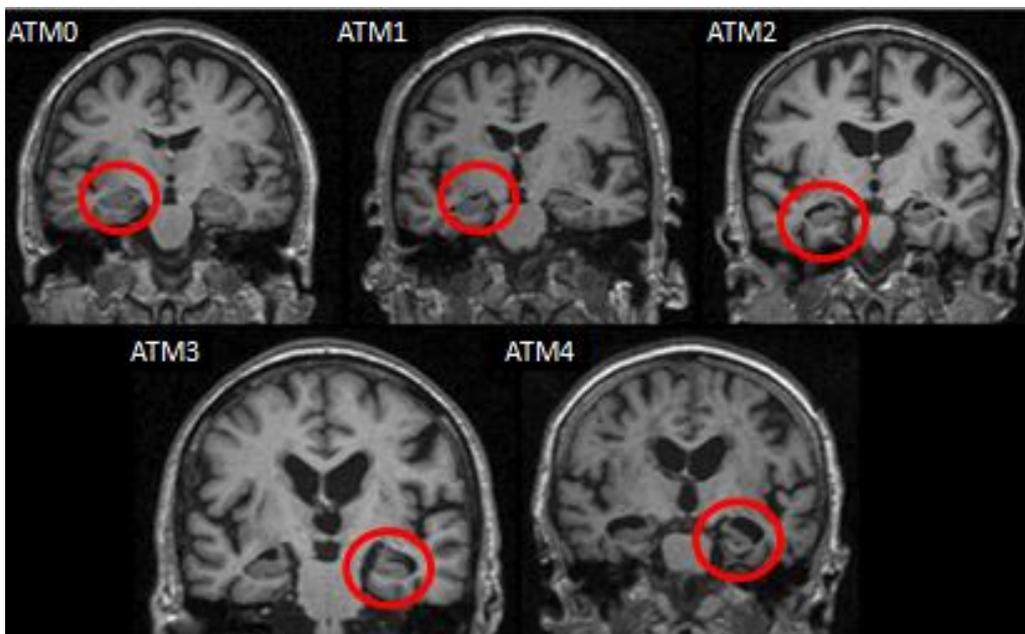
La evaluación de la ATM mediante esta escala se efectuó por duplicado mediante evaluadores ciegos a la información clínica. Los casos discordantes se consensuaron con un tercer evaluador. Para cada paciente se registró la puntuación de ATM del hemisferio cerebral que tenía mayor puntuación en la escala.

**Tabla 5. Puntuaciones de la escala de Scheltens.**

Puntuación	Anchura de la fisura coroidea	Anchura del asta temporal	Altura de la formación hipocampal
0	N	N	<u>N</u>
1	↑	N	<u>N</u>
2	↑↑	↑	↓
3	↑↑↑	↑↑	↓↓
4	↑↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓

N: indica Normal; ↑ : indica aumento; ↓ : indica disminución

**Figura 10. Ejemplos de puntuaciones de la escala de Scheltens.** Adaptado de Velickaite et al.<sup>257</sup>



Atrofia temporal medial (ATM) grados 0-4. La región temporal medial evaluada se encuentra englobada en un círculo rojo. A medida que aumenta la severidad de la ATM, aumenta la anchura del asta temporal y disminuye la altura del hipocampo.

Diferentes estudios han mostrado que con la edad aumenta el grado de ATM<sup>257</sup>. Debido a ello, los puntos de corte de la ATM medidos por esta escala para considerarse patológicos dependen de la edad. Así, pues las puntuaciones de la escala de ATM se clasificaron como patológicas en nuestros pacientes si presentaban una puntuación > 1 y edad menos de 75 años y si presentaban una puntuación > 2 y eran mayores de 75 años, según los puntos de corte de la literatura<sup>258</sup>.

#### 5.2.4.2 PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DE PEQUEÑO VASO CEREBRAL

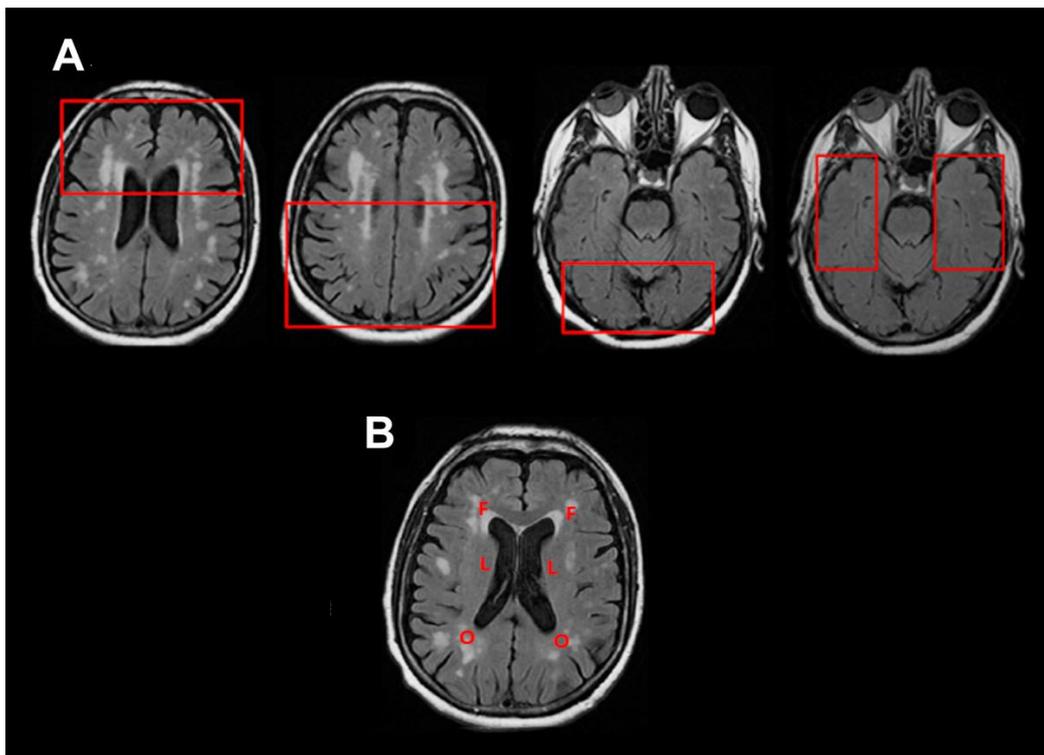
La progresión de la EPVC se evaluó mediante el cambio de las LSB entre las RMN de la visita basal y la de seguimiento.

Las LSB de origen vascular se definieron como lesiones difusas hiperintensas en las secuencias ponderadas en T2 y FLAIR a nivel subcortical y periventricular. La evaluación de su progresión se realizó de manera cualitativa por medio de la escala de Rotterdam<sup>260</sup>. Esta escala evalúa la presencia, ausencia o regresión (puntuaciones de 1, 0 y -1, respectivamente) del cambio de las LSB a nivel periventricular y subcortical. La presencia del cambio se definió tanto por el aumento de tamaño de una lesión previa como por la aparición de nuevos focos de lesiones.

Las regiones evaluadas son 3 a nivel periventricular (astas anteriores, astas posteriores y bandas laterales de los ventrículos laterales) de cada hemisferio cerebral, con lo que se obtiene una puntuación que puede oscilar entre -6 a 6. A nivel subcortical evalúa 4 regiones (lóbulos frontal, temporal, occipital y parietal) de cada hemisferio cerebral, obteniendo una puntuación entre -8 y 8.

En la **Figura 11** se muestra una representación de las diferentes áreas de interés en cada caso.

**Figura 11. Regiones anatómicas evaluadas en la escala de progresión de Rotterdam:** **A)** Regiones evaluadas considerando las LSB subcorticales. De izquierda a derecha podemos ver el lóbulo frontal, parietal, occipital y temporal. **B)** Regiones evaluadas considerando las LSB periventriculares. Las letras indican las astas frontales (F), las bandas laterales (L) y las astas occipitales (O).<sup>213</sup>



## 5.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa *IBM SPSS Statistics for Windows®*, Versión 21.0 (Armonk, NY, IBM Corp) y R version 3.6.1 (2019-07-05), Copyright 2019, The R Foundation for Statistical Computing . Las variables en primer lugar fueron investigadas para saber si seguían una distribución normal mediante los tests de Kolmogorov-Smirnov y mediante el análisis visual de los diagramas de caja (*boxplot*, en inglés).

Para los análisis univariados se utilizaron tests paramétricos cuando la variable estudiada presentaba una distribución normal. En caso contrario, se utilizaron tests no paramétricos. Así, para investigar las asociaciones entre dos variables categóricas se utilizó el test de  $\chi^2$  de Pearson. Para comparar las medias de las variables continuas entre dos grupos se utilizaron los tests *t* de Student o U de Mann-Whitney en función de si las variables se distribuían o no, respectivamente, de manera normal. Para variables continuas normales que eran comparadas entre más de dos grupos, se utilizó el Análisis de la Varianza (ANOVA). Cuando no se distribuían de manera normal, se utilizó el test de Kruskal-Wallis. Finalmente, para estudiar la asociación entre dos variables continuas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman en función de la distribución de las variables.

Para el análisis simultáneo de varias variables predictoras se utilizó el análisis multivariante. Brevemente, se utilizaron modelos de regresión lineal autoregresivos o de regresión logística multinomial para estudiar el cambio en las puntuaciones de la DRS-2 y en el diagnóstico cognitivo (transiciones), respectivamente. En ambos escenarios se estudiaron individualmente los diferentes tipos de VPA (a corto y largo plazo) para la PAS y la PAD medidas por medio de diferentes cálculos (SD, CV y ARV). Para ello, se construyeron modelos en los que siempre se introducía o bien una medida de VPA de la PAS o de la PAD. Se evitó incluir simultáneamente ambos componentes de la PA debido a que se encuentran altamente correlacionados y representan un riesgo

de multicolinealidad para el modelo. En todos los casos las medidas de VPA se ajustaron en los modelos por sus correspondientes medidas de PA, sistólicas o diastólicas obtenidas por la MAPA o mediante el cálculo de la PA acumulada según correspondiera. Adicionalmente, estos modelos se corrigieron por todas aquellas variables confusoras que afectaran a la variable dependiente de interés, así definidas como la presencia de una asociación significativa bivariada con la variable dependiente o por un efecto previo descrito en la literatura. En términos generales, tanto los cambios de las puntuaciones de la DRS-2 como las transiciones en el diagnóstico se ajustaron por edad, sexo, diabetes, escolaridad, tiempo entre visitas, perímetro abdominal y progresión de la EPVC.

## **6. RESULTADOS**



## 6.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

### 6.1.1 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

La **Tabla 6** muestra las principales características demográficas y clínicas que presentaban los pacientes en la visita basal. El 56% eran varones, la mediana de edad fue de 65 años (rango intercuartílico 62-68 años) y todos ellos tenían HTA diagnosticada más de un año antes (criterios de inclusión para el estudio). Como otros FR vascular presentes en la muestra, además de la HTA, un 12.8% eran fumadores, un 29.2% eran diabéticos, un 72.8% presentaban dislipemia y el 71.5% tenía obesidad abdominal.

**Tabla 6. Principales características demográficas basales de los pacientes**  
(n=250)

<b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS</b>	
Sexo varón (%)	140 (56%)
Edad (años)	65 (62-68)
Educación (años)	8 (5.5-10.5)
<b>FACTORES DE RIESGO VASCULAR</b>	
Fumador activo	32 (12.8%)
DM	73 (29.2%)
DLP	179 (72.8%)
Obesidad abdominal	176 (71.5%)
PAS (mmHg)	143.2 ( $\pm$ 16.5)
PAD (mmHg)	77.1 ( $\pm$ 9.8)
Colesterol total (mg/dL)	210.3 ( $\pm$ 40.2)
HDL (mg/dL)	48.8 ( $\pm$ 12.5)

DM: diabetes mellitus; DLP: dislipemia; HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; PAS y PAD: presión arterial sistólica y diastólica medidas en la consulta en la visita basal; Las variables con distribución normal se expresan como media  $\pm$  DS. El resto de las variables se expresan como mediana (rango intercuartílico).

## 6.1.2 TRANSICIONES COGNITIVAS ENTRE EL ESTADO DE NORMALIDAD COGNITIVA Y DCL

En 242 pacientes se tuvo un diagnóstico cognitivo (normalidad cognitiva o DCL) en la visita basal y 230 en la visita de seguimiento. Finalmente, en 229 de ellos se dispuso de su diagnóstico cognitivo tanto en la visita basal como en la de seguimiento. En ellos se pudieron establecer las transiciones cognitivas entre las dos visitas. El porcentaje de pacientes con DCL en la visita basal fue del 16.9% y el de la visita de seguimiento fue del 18.7%. Respecto a las transiciones cognitivas entre las dos visitas, la mayoría de los pacientes (75.5%) permaneció en el grupo de normalidad cognitiva en las dos visitas, mientras que el DCL estable se observó en el 10.5%, el DCL incidente en el 8.3% y el DCL regresor en el 5.7%.

Para su análisis respecto a los índices de VPA, los grupos de cognición normal estable y DCL regresor se agruparon en una sola categoría debido al escaso número de pacientes que se encontraron en el grupo de DCL regresor (n=13) y porque según datos de la literatura previa ambos grupos podrían tener un comportamiento similar, con un riesgo más bajo de progresión a demencia respecto a los grupos DCL estable y DCL incidente.

En la **Tabla 7** se muestra la distribución de los diagnósticos entre las dos visitas y las transiciones cognitivas que se dieron entre ellas.

**Tabla 7. Diagnósticos cognitivos en las dos visitas y transiciones cognitivas entre ambas visitas.**

	<b>DIAGNÓSTICO COGNITIVO EN LA VISITA BASAL (n=242)</b>	<b>DIAGNÓSTICO COGNITIVO EN LA VISITA DE SEGUIMIENTO (n=230)</b>
<b>NORMALIDAD COGNITIVA</b>	201 (83.6%)	187 (81.3%)
<b>DCL</b>	41 (16.9%)	43 (18.7%)
<b>TRANSICIONES ENTRE ESTADOS COGNITIVOS (n=229)</b>		
COGNICIÓN NORMAL ESTABLE		173 (75.5%)
DCL REGRESOR		13 (5.7%)
DCL ESTABLE		24 (10.5%)
DCL INCIDENTE		19 (8.3%)

DCL: deterioro cognitivo leve

### 6.1.3 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LAS TRANSICIONES COGNITIVAS

No hubo diferencias entre los grupos de transiciones cognitivas en cuanto al sexo ni a la edad, pero sí se observó una diferencia significativa en los años de escolarización que fue superior en el grupo cognición normal estable/DCL regresor respecto al resto (**Tabla 8**). No hubo diferencias en cuanto a los FR vascular entre los diferentes grupos, aunque se observó una tendencia a que el grupo cognición normal estable/DCL regresor presentase menor frecuencia de obesidad abdominal respecto a los otros dos grupos ( $p=0.06$ ).

**Tabla 8. Características demográficas y asociación de los FR vascular con los cambios evolutivos en el diagnóstico cognitivo (n= 229)**

	<b>NORMAL ESTABLE + DCL REGRESOR n=186</b>	<b>DCL ESTABLE n=24</b>	<b>DCL INCIDENTE n=19</b>	<b>p</b>
<b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS</b>				
Sexo varón(%)	110 (59.1%)	12 (50%)	7 (36.8%)	0.14
Edad (años)	65 (61-68)	67.5 (64-70)	65 (61-69)	0.19
Educación (años)	8 (7-12)	8 (3.3-8)	8 (2-8)	<b>0.02</b>
<b>FACTORES DE RIESGO VASCULAR</b>				
Fumador activo	27 (14.5%)	2 (8.3%)	1 (5.3%)	0.40
DM	55 (29.6%)	7 (29.2%)	5 (26.3%)	0.96
DLP	132 (72.1%)	18 (75%)	14 (73.7%)	0.95
Obesidad abdominal	124 (67.8%)	19 (82.6%)	17 (89.5%)	0.06
PAS (mmHg)	143.6 ( $\pm$ 16.8)	146.8 ( $\pm$ 17.5)	141.0 ( $\pm$ 13.3)	0.51
PAD (mmHg)	78.1 ( $\pm$ 10.0)	74.6 ( $\pm$ 8.8)	75.2 ( $\pm$ 10.1)	0.16
Colesterol (mg/dL)	211.3 ( $\pm$ 41.2)	205.1 ( $\pm$ 36.6)	209.4 ( $\pm$ 43.0)	0.78

HDL (mg/dL)	48.7 ( $\pm$ 12.8)	44.0 ( $\pm$ 9.6)	52.5 ( $\pm$ 13.4)	0.09
-------------	--------------------	-------------------	--------------------	------

PAS y PAD: presión arterial sistólica y diastólica medidas en la consulta en la visita basal; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipemia; HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad. DCL: deterioro cognitivo leve. Las variables con distribución normal se expresan como media  $\pm$  DS. El resto de variables se expresan como mediana (rango intercuartílico). Para las variables continuas de distribución normal se buscaron asociaciones mediante ANOVA y para las que no seguían una distribución normal, se utilizó el test de Kruskal-Wallis. Para variables cualitativas se utilizó la prueba  $\chi^2$  de Pearson.

#### 6.1.4 EVOLUCIÓN DE LA PUNTUACIÓN DE LA ESCALA DRS-2 ENTRE LAS DOS VISITAS DEL ESTUDIO

En la **Tabla 9** se detallan las puntuaciones de la escala DRS-2 de la visita basal y de seguimiento. Como se puede observar, no hubo diferencias significativas entre las puntuaciones de las dos visitas para la DRS-2 total ni para sus dominios cognitivos (atención, memoria y funciones ejecutivas).

Se analizó si las diferencias de las puntuaciones entre ambas visitas para la DRS-2 total y sus subescalas estaban asociadas a algún factor demográfico o de riesgo vascular (sexo, edad, años de educación, fumador activo, DM, DLP, obesidad abdominal, PAS y PAD medidas en la consulta, colesterol total y HDL). Solamente se observaron diferencias en cuanto al sexo para la puntuación en la subescala de atención. Así, entre ambas visitas, los varones tuvieron una caída de la puntuación en la subescala de atención de  $-0.37 \pm 0.17$  puntos y las mujeres presentaron una mejoría entre las dos visitas de  $0.54 \pm 0.21$  puntos ( $p=0.034$ ).

**Tabla 9. Diferencias en las puntuaciones de la DRS-2 entre la visita basal y la de seguimiento**

	<b>PUNTUACIÓN BASAL</b>	<b>PUNTUACIÓN SEGUIMIENTO</b>	<b><i>p</i></b>
Puntuación TOTAL	130,6 ± 7,6	130,7 ± 8,3	0,71
ATENCIÓN	34,7 ± 1,8	34,9 ± 1,8	0,12
MEMORIA	22,8 ± 2,1	22,9 ± 2,2	0,13
FUNCIONES EJECUTIVAS	33,6 ± 2,8	33,6 ± 3,0	0,91

## 6.2 ESTUDIOS DE VPA A LARGO PLAZO

Para el estudio de la VPA a largo plazo la muestra fue de 250 pacientes **(Figura 7)**. Los índices de VPA de los pacientes se muestran en la **Tabla 10**. Como puede observarse se describen métricas de VPA tanto de la PAS como de la PAD. Entre los índices descritos hay unos que valoran la dispersión en torno a la media de la PA (DS y CV) y otros que miden la variabilidad sucesiva entre determinaciones de PA (ARV). La PA acumulada se expresó como el promedio anual de la exposición a la PA calculado a lo largo del estudio y da información sobre los valores medios de PA en el tiempo.

Como se puede observar en dicha tabla las cifras de PAS acumulada fue de  $130 \pm 9$  mmHg y las de PAD acumulada fueron de  $76.3 \pm 6.1$  mmHg. Por lo tanto, a pesar de ser una cohorte de pacientes afectados de HTA, se trata de pacientes con un probable buen control de las cifras de PA. Los valores de los índices de VPA a largo plazo son similares a los reportados en otras cohortes donde, por ejemplo, la DS de la PAS oscila entre 10 y 15 mmHg.

**Tabla 10. Índices calculados de VPA a largo plazo y de PA acumulada**

<b>VARIABILIDAD DE LA PA VISITA A VISITA</b>	
PAS acumulada (mmHg)	133.0 ( $\pm$ 9.0)
PAD acumulada (mmHg)	76.3 ( $\pm$ 6.1)
DS PAS (mmHg)	12.0 ( $\pm$ 4.6)
DS PAD (mmHg)	7.5 ( $\pm$ 2.6)
CV PAS (%)	9.0 ( $\pm$ 3.5)
CV PAD (%)	9.9 ( $\pm$ 3.3)
ARV PAS (mmHg)	12.1 (8.4-14.9)
ARV PAD (mmHg)	7.4 (5.6-9.5)

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; ARV: *Average Real Variability*; DS: desviación estándar; CV: coeficiente de variación. Las variables con distribución normal se expresan como media  $\pm$  DS. El resto de variables se expresan como mediana (rango intercuartílico).

### 6.2.1. ESTUDIOS CON LAS TRANSICIONES COGNITIVAS

En el análisis univariante, la DS de la PAS fue capaz de predecir las transiciones cognitivas (**Tabla 11**). Se observaron diferencias significativas para este índice con mayores valores para el grupo DCL incidente, seguido del DCL estable y éste, a su vez, con mayores valores respecto al grupo cognición normal estable/DCL regresor ( $p=0.025$ ). Se observaron también tendencias

para las asociaciones de las transiciones cognitivas con el CV de la PAS ( $p=0.064$ ) y con la ARV de la PAS ( $p=0.067$ ).

Por el contrario, para la PAS acumulada y la PAD acumulada no se observaron dichas asociaciones. Tampoco se observaron para ninguno de los índices de VPA a largo plazo de la PAD.

**Tabla 11. Análisis univariante de la asociación entre las medidas de VPA a largo plazo y los cambios evolutivos en el diagnóstico cognitivo (n=229)**

	<b>NORMAL ESTABLE + DCL REGRESOR</b> n=186	<b>DCL ESTABLE</b> n=24	<b>DCL INCIDENTE</b> n=19	<b>p</b>
PAS acumulada (mmHg)	132.9 (±10.0)	136.2 (±5.9)	132.2 (±5.3)	0.24
DS PAS (mmHg)	11.7 (±4.5)	12.3 (±4.8)	14.7 (±6.0)	<b>0.025</b>
CV PAS (%)	8.3 (6.6-10.8)	8.8 (6.3-10.8)	10.9 (8.4-13.5)	0.06
ARV PAS (mmHg)	11.4 (8.4-14.2)	12.2 (8.1-13.9)	14.3 (11.4-20.0)	0.06
PAD acumulada (mmHg)	76.1 (±6.3)	76.0 (±6.0)	76.8 (±5.0)	0.89
DS PAD (mmHg)	7.4 (±2.7)	7.0 (±2.5)	8.5 (±3.1)	0.16
CV PAD (%)	9.8 (±3.4)	9.4 (±3.4)	11.0 (±3.6)	0.27
ARV PAD (mmHg)	7.4 (5.7-9.3)	6.3 (4.6-9.9)	8.8 (6.3-11.2)	0.09

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; ARV: *Average Real Variability*; DS: desviación estándar; CV: coeficiente de variación; DCL: deterioro cognitivo leve. Las variables con distribución normal se expresan como media ± DS. El resto de variables se expresan como mediana (rango intercuartílico). Para las variables continuas de distribución normal se buscaron asociaciones mediante ANOVA y para las que no seguían una distribución normal, se utilizó el test de Kruskal-Wallis. Para variables cualitativas se utilizó la prueba  $\chi^2$  de Pearson.

Se construyó un modelo de regresión logística multinomial suponiendo el grupo con cognición normal estable/DCL reversor como categoría de referencia (**Tabla 12**). El modelo se ajustó por la edad, sexo, años de escolaridad y obesidad abdominal. Dado el potencial efecto de la progresión de las lesiones de EPVC en la cognición, así como la relación reportada en la literatura de la EPVC con las cifras de PA, se incluyó también la escala de Rotterdam (que valora la progresión de las lesiones de EPVC) en el ajuste del modelo.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre el DCL incidente y la DS de la PAS, la CV de la PAS y la ARV de la PAS, tras el ajuste por las variables mencionadas. En concreto, por cada mmHg de aumento de la DS de la PAS se incrementaba un 14% el riesgo de presentar DCL incidente respecto al grupo de normalidad cognitiva/DCL reversor (*odds ratio* (OR) 1.14 [intervalo de confianza 95% de 1.01 a 1.29]). Para la ARV de la PAS, por cada mmHg de aumento, se incrementaba un 11% el riesgo de presentar DCL incidente respecto al grupo de normalidad cognitiva/DCL reversor (OR 1.11 [1.01-1.22]). No hubo asociaciones entre las PA acumuladas ni con los índices de VPA de la PAD y el riesgo de DCL incidente.

Es interesante remarcar que los resultados obtenidos para los índices de la VPA a largo plazo y las transiciones cognitivas fueron independientes de los valores de PA medios acumulados en el tiempo (PA acumuladas) y también de la progresión de las LSB. El ajuste por las lesiones cerebrovasculares de los índices de VPA es una cuestión que se ha realizado de manera inconsistente en la literatura previa.

Respecto al grupo de DCL estable solamente se halló una relación estadística respecto a la ARV de la PAD (OR 0.81 [0.66-0.98],  $p=0.034$ ).

Al observarse una asociación entre los índices de VPA expresados de forma continua y las transiciones cognitivas, se definieron los cuartiles de los índices de VPA. Posteriormente se categorizó la muestra en dos grupos para poder comparar el grupo del cuartil superior de valores de VPA con el resto de la muestra.

Los valores correspondientes al percentil 75 que permitieron dicotomizar la muestra fueron 137.8 mmHg para la PAS acumulada, 80.0 mmHg para la PAD acumulada, 14.8 mmHg para la DS de la PAS, 9.0 mmHg para la DS de la PAD, 11.0% para el CV de la PAS, 12.3% para el CV de la PAD, 14.7 mmHg para la ARV de la PAS y 9.5 mmHg para la ARV de la PAD.

Cuando se analizaron los riesgos proporcionados por los cuartiles superiores de los índices de VPA respecto del resto, la relación entre ARV de la PAD y el riesgo de DCL estable desapareció, pero permanecieron significativas las relaciones entre la DS de la PAS, el CV de la PAS y la ARV de la PAS con el riesgo de DCL incidente. La OR para el cuartil superior de la DS de la PAS fue de 3.39 [1.09-10.53] con una  $p=0.034$ , para el cuartil superior del CV de la PAS fue de 3.13 [1.02-9.64] con una  $p=0.047$  y para el cuartil superior de la ARV de la PAS fue de 3.31 [1.03-10.57] con un valor  $p=0.044$ . No hubo asociaciones para los valores de PA acumulada ni para los índices de VPA de la PAD categorizados por cuartiles.

**Tabla 12. Riesgo de DCL incidente y DCL estable en relación con las medidas de variabilidad de PA visita a visita (n = 229)**

	DCL ESTABLE		DCL INCIDENTE	
	OR (IC 95%)	<i>p</i>	OR (IC 95%)	<i>p</i>
<b>MEDIDAS DE VARIABILIDAD DE PA VISITA A VISITA EXPRESADAS DE FORMA CONTINUA</b>				
PAS acumulada (mmHg)	1.03 (0.98-1.08)	0.23	0.98 (0.92-1.05)	0.61
DS PAS (mmHg)	0.96 (0.85-1.09)	0.56	1.14 (1.01-1.29)	<b>0.028</b>
CV PAS (%)	0.95 (0.80-1.13)	0.59	1.19 (1.02-1.40)	<b>0.027</b>
ARV PAS (mmHg)	0.89 (0.79-1.01)	0.07	1.11 (1.01-1.22)	<b>0.036</b>
PAD acumulada (mmHg)	1.03 (0.96-1.12)	0.41	1.02 (0.93-1.13)	0.62
DS PAD (mmHg)	0.86 (0.69-1.07)	0.17	1.14 (0.95-1.37)	0.15
CV PAD (%)	0.89 (0.76-1.06)	0.20	1.10 (0.95-1.27)	0.21
ARV PAD (mmHg)	0.81 (0.66-0.98)	<b>0.034</b>	1.04 (0.90-1.19)	0.62
<b>MEDIDAS DE VARIABILIDAD DE PA VISITA A VISITA EXPRESADAS EN CUARTILES (CUARTIL SUPERIOR VS RESTO)</b>				
PAS acumulada (mmHg)	1.78 (0.65-4.9)	0.26	0.64 (0.16-2.50)	0.52
DS PAS (mmHg)	0.53 (0.15-1.93)	0.33	3.39 (1.09-10.53)	<b>0.034</b>
CV PAS (%)	0.34 (0.09-1.31)	0.12	3.13 (1.02-9.64)	<b>0.047</b>

ARV PAS (mmHg)	0.29 (0.07-1.19)	0.08	3.31 (1.03-10.57)	<b>0.044</b>
PAD acumulada (mmHg)	1.32 (0.42-4.12)	0.63	0.54 (0.13-2.30)	0.41
DS PAD (mmHg)	1.00 (0.33-3.01)	0.99	1.49 (0.47-4.72)	0.50
CV PAD (%)	1.61 (0.56-4.67)	0.38	1.81 (0.59-5.60)	0.30
ARV PAD (mmHg)	0.70 (0.20-2.47)	0.58	1.82 (0.60-5.56)	0.29

OR: *odds ratio*. IC: intervalo de confianza. PAS: presión arterial sistólica; ARV: *Average Real Variability*; DS: desviación estándar; PAD: presión arterial diastólica; CV: coeficiente de variación. Las OR se obtuvieron tomando como categoría de referencia la normalidad cognitiva/deterioro cognitivo leve regresor.

## 6.2.2 ESTUDIOS CON EL DECLINAR DE LA FUNCIÓN COGNITIVA MEDIDA CON LA DRS-2

En 246 pacientes se dispuso de las puntuaciones del test de cribado DRS-2 de las dos visitas (**Figura 7**). En ellos se pudo correlacionar los valores de la VPA con las puntuaciones cognitivas de este test en la visita de seguimiento, corregidas por sus puntuaciones de la visita basal (**Tabla 13**).

En este caso se muestran directamente los resultados de la asociación entre las medidas de VPA a largo plazo y la DRS-2 en el seguimiento (modelos autoregresivos) tras ajustar por los mismos parámetros que en el análisis anterior (edad, sexo, años de escolaridad, tiempo entre ambas visitas del estudio, puntuaciones en la visita basal del mismo parámetro cognitivo evaluado, PAS o PAD acumulada en función de si la VPA se calculaba de las cifras de PAS o de PAD, respectivamente, y puntuación de la escala de Rotterdam).

Mediante análisis de regresión lineal múltiple se hallaron relaciones en sentido negativo entre algunos índices de VPA a largo plazo y las puntuaciones totales de la DRS-2. Es decir que a mayor VPA a largo plazo medida por estos índices, se observaba mayor declinar cognitivo medido por la escala DRS-2 en la visita de seguimiento corregido por las puntuaciones de dicha escala en la visita basal.

En relación con las puntuaciones totales de la DRS-2, el CV de la PAS mostró un coeficiente de regresión ( $\beta$ ) de -0.03 [-0.06 a -0.01],  $p=0.042$  y la ARV de la PAS una OR de -0.02 [-0.04 a -0.00],  $p=0.03$ .

Para dilucidar el papel de la VPA a largo plazo en el rendimiento cognitivo en función del dominio afectado, se realizó un análisis adicional considerando las subescalas de función ejecutiva, atención y memoria. Observamos una asociación inversa significativa entre la DS de la PAS y la función ejecutiva en el seguimiento ( $\beta$  de -0.02 [-0.04 a 0.00],  $p=0.05$ ). Las puntuaciones en las subescalas de atención y memoria no se asociaron con ningún índice de VPA a largo plazo. No obstante, la PAS acumulada se relacionó de manera positiva con la subescala de atención de la DRS-2 (OR 0.15 [0.00-0.03],  $p=0.03$ ).

Los pacientes fueron categorizados también por cuartiles de los valores de sus índices de VPA con el objetivo de comparar las puntuaciones cognitivas del último cuartil respecto al resto. Solamente se halló una relación entre el CV de la PAS y la subescala de atención para el cuartil superior respecto al resto ( $\beta$  de -0.33 [-0.63 a -0.04],  $p=0.027$ ).

Tabla 13. Asociación de variabilidad de PA visita a visita con rendimiento cognitivo en la DRS (valores expresados como puntuaciones Z) (n = 246)

MEDIDAS DE VARIABILIDAD DE PA VISITA A VISITA EXPRESADAS DE FORMA CONTINUA								
	DRS total		ATENCIÓN		MEMORIA		FUNCIÓN EJECUTIVA	
	$\beta$ (IC 95%)	<i>p</i>	$\beta$ (IC 95%)	<i>P</i>	$\beta$ (IC 95%)	<i>p</i>	$\beta$ (IC 95%)	<i>p</i>
PAS Acumulada (mmHg)	-0.001 (-0.011 a 0.009)	0.83	0.015 (0.001 a 0.029)	<b>0.03</b>	-0.002 (-0.014 a 0.010)	0.77	-0.006 (-0.014 a 0.003)	0.21
DS PAS (mmHg)	-0.02 (-0.041 a -0.0004)	0.054	-0.018 (-0.048 a 0.012)	0.23	-0.014 (-0.038 a 0.010)	0.25	-0.018 (-0.037 a 0.000)	<b>0.050</b>
CV PAS (%)	-0.03 (-0.06 a -0.01)	<b>0.042</b>	-2.640 (-6.612 a 1.331)	0.19	-2.149 (-5.551 a 1.252)	0.21	-2.269 (-4.751 a 0.213)	0.073
ARV PAS (mmHg)	-0.021 (-0.040 a -0.002)	<b>0.03</b>	-0.009 (-0.034 a 0.015)	0.46	-0.007 (-0.029 a 0.016)	0.55	-0.016 (-0.033 a 0.001)	0.058
PAD acumulada (mmHg)	-0.014 (-0.029 a 0.001)	0.064	0.001 (-0.020 a 0.021)	0.95	-0.007 (-0.026 a 0.011)	0.43	-0.009 (-0.022 a 0.004)	0.18

DS PAD (mmHg)	-0.021 (-0.054 a 0.013)	0.23	0.013 (-0.033 a 0.060)	0.58	-0.022 (-0.065 a 0.020)	0.30	-0.015 (-0.045 a 0.016)	0.34
CV PAD (%)	-0.834 (-3.537 a 1.870)	0.54	0.880 (-2.830 a 4.590)	0.64	-1.229 (-4.584 a 2.126)	0.47	-0.709 (-3.142 a 1.723)	0.57
ARV PAD (mmHg)	-0.008 (-0.034 a 0.017)	0.52	-0.014 (-0.050 a 0.021)	0.43	0.003 (-0.030 a 0.035)	0.86	-0.003 (-0.026 a 0.021)	0.83

**MEDIDAS DE VARIABILIDAD DE PA EXPRESADAS EN CUARTILES (ULTIMO CUARTIL VS RESTO)**

	DRS total		ATENCIÓN		MEMORIA		FUNCIÓN EJECUTIVA	
	$\beta$ (IC)	<i>p</i>	$\beta$ (IC)	<i>P</i>	$\beta$ (IC)	<i>p</i>	$\beta$ (IC)	<i>p</i>
PAS acumulada (mmHg)	-0.014 (-0.223 a 0.193)	0.89	-0.055 (-0.340 a 0.230)	0.71	0.057 (-0.201 a 0.316)	0.66	-0.040 (-0.228 a 0.147)	0.67
DS PAS (mmHg)	-0.177 (-0.387 a 0.034)	0.10	-0.295 (-0.595 a 0.005)	0.054	-0.061 (-0.319 a 0.197)	0.64	-0.111 (-0.301 a 0.079)	0.25
CV PAS (%)	-0.158 (-0.368 a 0.051)	0.14	-0.333 (-0.627 a -0.038)	<b>0.027</b>	-0.043 (-0.299 a 0.213)	0.74	-0.085 (-0.273 a 0.104)	0.38
ARV PAS (mmHg)	-0.203 (-0.416 a 0.010)	0.06	-0.060 (-0.349 a 0.230)	0.69	-0.002 (-0.264 a 0.259)	0.98	-0.134 (-0.326 a 0.057)	0.17

PAD acumulada (mmHg)	-0.012 (-0.220 a 0.196)	0.91	0.109 (-0.173 a 0.391)	0.45	-0.087 (-0.344 a 0.170)	0.50	0.036 (-0.151 a 0.223)	0.71
DS PAD (mmHg)	0.014 (-0.191 a 0.220)	0.89	0.018 (-0.265 a 0.301)	0.90	-0.035 (-0.292 a 0.222)	0.79	0.027 (-0.158 a 0.211)	0.78
CV PAD (%)	0.023 (-0.186 a 0.231)	0.83	-0.005 (-0.293 a 0.283)	0.97	-0.035 (-0.295 a 0.225)	0.79	0.026 (-0.161 a 0.214)	0.78
ARV PAD (mmHg)	-0.019 (-0.227 a 0.188)	0.85	-0.025 (-0.311 a 0.260)	0.86	0.055 (-0.204 a 0.314)	0.68	-0.020 (-0.207 a 0.167)	0.84

$\beta$ : coeficiente de regresión; IC: intervalo de confianza; PAS: presión arterial sistólica; ARV: *Average Real Variability*; DS: desviación estándar; CV: coeficiente de variación; PAD: presión arterial diastólica.

## 6.2.3. ESTUDIOS CON RMN CRANEAL

### 6.2.3.1 EVALUACIÓN DE LA ATROFIA DE LOS HIPOCAMPOS

Dado el papel de la VPA a largo plazo con las transiciones y los cambios en la función cognitiva, decidimos establecer si se relacionaba también con medidas de neurodegeneración tales como la atrofia medial temporal en el seguimiento en nuestra cohorte.

En 238 pacientes se obtuvo una RMN craneal en la visita de seguimiento en la que se pudo calcular el grado de ATM (**Figura 7**).

Para la evaluación se tuvo en cuenta el lado del hemisferio que presentaba el máximo valor de ATM. Se obtuvieron valores de puntuación "0" en 65 pacientes (26%), "1" en 124 (49.6%), "2" en 44 (17.6%) y "3" en 5 (2%). Posteriormente, se dicotomizó la puntuación de ATM en patológico o no patológico teniendo en cuenta edad y grado de ATM (patológico en puntuaciones de  $ATM \geq 2$  en menores de 75 años o  $\geq 3$  en mayores de 75 años).

En nuestra muestra, la edad y la presencia de diabetes se asociaron con la puntuación de ATM. Debido a ello se realizó un análisis de regresión logística ajustado por la edad, sexo, presencia de diabetes mellitus y valores de PAS o PAD acumulada (según si se evaluaban índices de VPA sistólica o diastólica), para estudiar la relación entre la ATM y los índices de VPA a largo plazo (**Tabla 14**). No se hallaron asociaciones entre ninguno de los índices de VPA a largo plazo con el grado de ATM categorizado en patológico o no patológico mediante el análisis de regresión logística. No obstante, se observó una tendencia en cuanto a la relación entre los índices de CV y ARV de la PAS y el Scheltens patológico.

Debido a ello se volvió a analizar con los índices de VPA a largo plazo categorizados por cuartiles (cuartil superior respecto al resto). Al realizar el análisis de esta manera, se observaron relaciones estadísticamente

significativas entre la presencia de un grado de Scheltens patológico y los índices DS de la PAS (OR 2.13 [1,01-4,48],  $p=0,047$ ) y de CV de la PAS (OR 2,35 [1,14-4,82],  $p=0,02$ ).

**Tabla 14. Asociación de variabilidad de PA visita a visita con atrofia de los hipocampos medida mediante escala Scheltens n=238**

	OR (IC 95%)	<i>p</i>
<b>MEDIDAS DE VARIABILIDAD DE PA VISITA A VISITA EXPRESADAS DE FORMA CONTINUA</b>		
PAS acumulada (mmHg)	1,00 (0,98-1,04)	0,70
DS PAS (mmHg)	1,05 (0,98-1,11)	0,12
CV PAS (%)	1,04 (0,99-1,12)	0,10
ARV PAS (mmHg)	1,04 (0,99-1,10)	0,08
PAD acumulada (mmHg)	0,97 (0,93-1,03)	0,34
DS PAD (mmHg)	0,98 (0,88-1,09)	0,66
CV PAD (%)	1,03 (0,98-1,04)	0,12
ARV PAD (mmHg)	0,96 (0,88-1,04)	0,35
<b>MEDIDAS DE VARIABILIDAD DE PA VISITA A VISITA EXPRESADAS EN CUARTILES (CUARTIL SUPERIOR VS RESTO)</b>		
PAS acumulada (mmHg)	0,74 (0,31-1,76)	0,49
DS PAS (mmHg)	2,13 (1,01-4,48)	<b>0,047</b>
CV PAS (%)	2,35 (1,14-4,82)	<b>0,02</b>
ARV PAS (mmHg)	1,51 (0,72-3,16)	0,27
PAD acumulada (mmHg)	0,43 (0,15-1,22)	0,12
DS PAD (mmHg)	0,86 (0,39-1,87)	0,70

CV PAD (%)	0,76 (0,35-1,67)	0,49
ARV PAD (mmHg)	0,83 (0,37-1,85)	0,65

PAS: presión arterial sistólica; ARV: *Average Real Variability*; DS: desviación estándar; CV: coeficiente de variación; PAD: presión arterial diastólica. OR: *odds ratio*

### 6.2.3.2 EVALUACIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA EPVC

No se observaron diferencias significativas entre ningún índice de VPA a largo plazo y la progresión de las LSB medidas con la escala de progresión de Rotterdam, después de ajustar por edad, sexo, LSB en la RMN basal y PAS o PAD acumulada dependiendo si el índice de VPA se calcula con valores de la PAS o de la PAD (**Tabla 15**).

**Tabla 15. Progresión de las LSB en relación con los índices de VPA a largo plazo**

	<b>COEFICIENTE DE REGRESIÓN (<math>\beta</math>, IC 95%)</b>	<b>P</b>
DS PAS (mmHg)	-0,01 (-0,08–0,05)	0,69
CV PAS (%)	-0,01 (-0,11–0,08)	0,79
ARV PAS (mmHg)	-0,03 (-0,09–0,03)	0,32
DS PAD (mmHg)	-0,04 (-0,15–0,07)	0,47
CV PAD (%)	-0,04 (-0,12–0,05)	0,37
ARV PAD (mmHg)	0,02 (-0,06–0,1)	0,63

DS: desviación estándar. CV: coeficiente de variación. ARV: *Average Real Variability*; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica. IC: intervalo de confianza.

En base a estos resultados, podríamos decir que el efecto de la VPA a largo plazo sobre el estado cognitivo y la función cognitiva, no parece dependiente del acúmulo de lesiones vasculares cerebrales en el tiempo, sino que estaría más bien en relación con fenómenos asociados a la neurodegeneración y sería interesante en el futuro establecer si también hay relación con la atrofia cerebral global o en otras localizaciones más específicas.

### 6.3 ESTUDIOS DE VPA A CORTO PLAZO

En 237 pacientes se tuvo una MAPA válida de la visita basal (**Figura 7**). Los índices de VPA tanto para la PA diurna como para la PA nocturna calculados de esta MAPA basal se muestran en la **Tabla 16**.

Las PA medias tanto del periodo diurno como del nocturno se encontraron en promedio dentro del rango de buen control tensional. Las cifras medias de PA del periodo nocturno descendieron una media de 6 mmHg respecto a las del periodo diurno, reflejando la caída fisiológica de la PA nocturna. Los índices de VPA también tuvieron tendencia a descender durante la noche, posiblemente debido a la asociación que tienen con las cifras medias de PA.

**Tabla 16. Índices calculados de VPA a corto plazo y de PA medias diurnas y nocturnas (n=237)**

	<b>ÍNDICES DIURNOS</b>	<b>ÍNDICES NOCTURNOS</b>
PAS media (mmHg)	132.8 ± 13.1	126.7 ± 12.6
PAD media (mmHg)	69.2 ± 7.8	68.9 ± 7.6
DS PAS (mmHg)	13.7 ± 3.5	10.8 ± 3.2
DS PAD (mmHg)	9.2 ± 2.4	7.8 ± 2.2
CV PAS (%)	10.3 ± 2.6	9.2 ± 2.7
CV PAD (%)	11.4 ± 3.1	11.4 ± 0.4
ARV PAS (mmHg)	10.2 (8.8-11.6)	9.1 (7.5-10.7)
ARV PAD (mmHg)	7.1 (6.0-8.3)	6.5 (4.0-9.2)

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; ARV: *Average Real Variability*; DS: desviación estándar; CV: coeficiente de variación. Las variables con distribución normal se expresan como media ± DS. El resto de variables se expresan como mediana (rango intercuartílico).

### 6.3.1 ESTUDIO PROSPECTIVO DE LA RELACIÓN ENTRE LA VPA A CORTO PLAZO (MAPA) Y LA COGNICIÓN CUATRO AÑOS DESPUÉS

La relación entre los índices de VPA a corto plazo extraídos de la MAPA de la visita basal se estudiaron prospectivamente con las transiciones cognitivas entre los estados de normalidad cognitiva y DCL y con las puntuaciones de la escala DRS-2 medida cuatro años después.

### 6.3.1.1 RELACIÓN CON LAS TRANSICIONES COGNITIVAS

De todos los pacientes que tenían una MAPA basal se obtuvo un diagnóstico cognitivo en las dos visitas (basal y seguimiento) en 222 sujetos, que permitió definir las transiciones cognitivas y realizar los análisis del estudio.

En el análisis univariante de todos los índices de VPA a corto plazo tanto del periodo diurno como nocturno, solamente hubo diferencias significativas entre las transiciones cognitivas y la PAS media diurna y la ARV de la PAD diurna (**Tabla 17**). En cuanto a la PAS media diurna, el grupo de DCL estable tuvo mayor PAS media ( $140.2 \pm 11.9$ ), seguido del grupo de normalidad cognitiva estable/DCL regresor ( $132.5 \pm 13.0$ ) y, por último, el DCL incidente tuvo una PAS media de  $125.9 \pm 7.7$ ,  $p=0.003$ . La ARV de la PAD diurna fue significativamente mayor en el DCL estable, seguido por el DCL incidente y fue menor en el grupo normalidad cognitiva estable/DCL regresor,  $p=0.026$ . No se observaron diferencias significativas con ningún índice de VPA del periodo nocturno ni con ningún otro del periodo diurno.

**Tabla 17. Análisis univariante de la asociación entre las medidas de VPA a corto plazo y los cambios evolutivos en el diagnóstico cognitivo (n 222)**

	<b>NORMAL ESTABLE + DLC REGRESOR</b>	<b>DCL ESTABLE</b>	<b>DCL INCIDENTE</b>	<b>p</b>
<b>PERIODO DIURNO</b>				
PAS media (mmHg)	132,5 ± 13,0	140,2 ± 11,9	125,9 ± 7,7	<b>0,003</b>
DS PAS (mmHg)	13,7 ± 3,6	14,7 ± 3,1	12,7 ± 2,0	0,17
CV PAS (%)	10,4 ± 2,7	10,5 ± 2,1	10,1 ± 1,7	0,83
ARV PAS (mmHg)	10,1 (8,3–11,4)	11,2 (9,8–11,8)	9,6 (8,4-12,5)	0,17
PAD media (mmHg)	81,1 ± 7,8	81,4 ± 7,4	79,4 ± 6,5	0,60
DS PAD (mmHg)	8,6 (7,5–10,5)	8,7 (7,9–10,0)	9,1 (8,4-10,5)	0,41
CV PAD (%)	11,4 ± 3,2	11,1 ± 2,1	12,1 ± 2,6	0,53
ARV PAD (mmHg)	6,9 (6,0–8,4)	8,5 (6,6–9,5)	7,6 (6,6–8,6)	<b>0,026</b>
<b>PERIODO NOCTURNO</b>				
PAS media (mmHg)	114,3 (106,4–124,1)	119,4 (109,7–131,8)	117,0 (107,6–122,3)	0,34
DS PAS (mmHg)	10,7 ± 3,2	10,7 ± 2,9	10,3 ± 3,0	0,84

CV PAS (%)	9,3 ± 2,6	8,9 ± 2,8	9,0 ± 2,7	0,80
ARV PAS (mmHg)	1,9 ± 4,5	2,0 ± 2,6	2,3 ± 4,6	0,61
PAD media (mmHg)	68,9 ± 7,8	68,2 ± 7,5	70,7 ± 8,3	0,54
DS PAD (mmHg)	7,9 ± 2,3	6,9 ± 2,1	7,2 ± 2,4	0,12
CV PAD (%)	11,30 (9,2–13,9)	10,9 (7,7–11,5)	10,9 (6,9–12,7)	0,16
ARV PAD (mmHg)	6,9 ± 2,0	6,3 ± 2,0	6,4 ± 2,5	0,39

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; ARV: *Average Real Variability*; DS: desviación estándar; CV: coeficiente de variación; DCL: deterioro cognitivo leve. Las variables con distribución normal se expresan como media ± DS. El resto de variables se expresan como mediana (rango intercuartílico). Para las variables continuas de distribución normal se buscaron asociaciones mediante ANOVA y para las que no seguían una distribución normal, se utilizó el test de Kruskal-Wallis.

Se construyó un modelo de regresión logística multinomial suponiendo el grupo con cognición normal estable/DCL reversor como categoría de referencia **(Tabla 18)**.

En relación con los valores de PAS media diurna se encontró que confería más riesgo de presentar DCL estable a los cuatro años respecto a los del grupo de cognición normal/DCL reversor (OR 1.05 [1.02-1.10], p=0.042). Dicha asociación se mantenía tras el ajuste del modelo por edad, sexo, años de escolaridad, tiempo entre visitas y por la puntuación total de la escala de Rotterdam. No obstante, la PAS media diurna mostró una asociación inversa con el grupo de DCL incidente, de tal manera que mayores valores en la PAS media diurna en la MAPA basal se asociaron a menor riesgo de DCL incidente cuatro años después (OR 0.93 [0.89-0.98], p=0.007).

Respecto a los índices de VPA a corto plazo de la MAPA basal, se encontró una asociación entre la ARV de la PAD diurna y el DCL estable a los cuatro

años (OR 1.35 [IC 95% 1.00-1.82],  $p=0.044$ ). Aquellos pacientes con mayor variabilidad entre medidas sucesivas diastólicas diurnas en la MAPA inicial tenían un 35% más de riesgo de presentar un DCL estable a los 4 años. Es interesante remarcar que dicha asociación no se presentó para las medidas de variabilidad de dispersión de la media (DS y CV).

No se encontró ninguna asociación tampoco entre los índices de VPA a corto plazo de la PAS diurnos ni tampoco con los índices de VPA del periodo nocturno y las transiciones cognitivas a los cuatro años.

**Tabla 18. Riesgo de DCL incidente y DCL estable en relación con las medidas de variabilidad de PA a corto plazo (n=222)**

	DCL estable		DCL incidente	
	OR (IC 95%)	<i>P</i>	OR (IC 95%)	<i>P</i>
<b>PERIODO DIURNO</b>				
PAS media (mmHg)	1,05 (1,02-1,10)	<b>0,042</b>	0,93 (0,89-0,98)	<b>0,007</b>
DS PAS (mmHg)	1,04 (0,88-1,33)	0,63	0,88 (0,75-1,05)	0,15
CV PAS (%)	1,05 (0,83-1,33)	0,67	0,86 (0,69 - 1,06)	0,15
ARV PAS (mmHg)	1,087 (0,833-,417)	0,54	1,029 (0,82-1,29)	0,81
PAD media (mmHg)	1,04 (0,96-1,13)	0,34	0,97 (0,90-1,05)	0,51
DS PAD (mmHg)	1,04 (0,80-1,35)	0,75	1,05 (0,87-1,27)	0,61
CV PAD (%)	1,03 (0,83-1,27)	0,81	1,04 (0,89-1,12)	0,58
ARV PAD (mmHg)	1,35 (1,01-1,82)	<b>0,044</b>	1,14 (0,91-1,41)	0,25
<b>PERIODO NOCTURNO</b>				
PAS media (mmHg)	1,02 (0,98-1,06)	0,26	0,97 (0,94-1,01)	0,21
DS PAS (mmHg)	0,93 (0,76-1,14)	0,48	0,98 (0,82-0,17)	0,84
CV PAS (%)	0,91 (0,72-1,17)	0,47	0,97 (0,79-1,19)	0,80
ARV PAS (mmHg)	0,96 (0,76-1,22)	0,79	1,01 (0,82-1,3)	0,86

PAD media (mmHg)	1,00 (0,92-1,08)	0,99	1,04 (0,96-1,11)	0,29
DS PAD (mmHg)	0,86 (0,65-1,13)	0,29	0,93 (0,74-1,16)	0,52
CV PAD (%)	0,89 (0,73-1,08)	0,25	0,94 (0,81-1,11)	0,50
ARV PAD (mmHg)	0,88 (0,65-1,18)	0,41	0,98 (0,76-1,27)	0,88

OR: *odds ratio*. IC: intervalo de confianza. PAS: presión arterial sistólica; ARV: *Average Real Variability*; DS: desviación estándar; PAD: presión arterial diastólica; CV: coeficiente de variación. DCL: deterioro cognitivo leve

### 6.3.1.2 RELACIÓN CON LAS PUNTUACIONES DE LA ESCALA DRS-2

Mediante análisis de regresión múltiple se buscaron asociaciones entre los índices de VPA en la MAPA basal y las puntuaciones de la DRS-2 total y de sus subescalas a los cuatro años.

No se observaron asociaciones significativas en ninguno de los índices de VPA con las puntuaciones de las subescalas de atención, memoria y función ejecutiva después de ajustar el modelo por edad sexo, años de escolarización, progresión de las LSB, puntuaciones del mismo test cognitivo en la visita basal y cifras medias de PAS o PAD en función de si la VPA se calcula en índices de PAS o PAD. No hubo tampoco asociaciones para la puntuación total de la escala DRS-2 en la mayoría de los índices de VPA a corto plazo estudiados, excepto para la ARV de la PAS diurna que mostró una ( $\beta$  0.05 [0.03-0.09],  $p=0.04$ ). Este resultado sería en sentido inverso al esperado, ya que indica que en nuestro estudio elevaciones de la ARV de la PAS diurna se asoció a puntuaciones totales más altas en la DRS-2 a los cuatro años de la colocación de la MAPA.

### 6.3.2 ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LAS ALTERACIONES CIRCADIANAS EN LA MAPA BASAL Y LA COGNICIÓN CUATRO AÑOS DESPUÉS

De los 237 pacientes que tenían una MAPA basal válida se obtuvo el *dipping* nocturno en 236. Según el valor del *dipping* los sujetos fueron categorizados en los cuatro tipos de patrones circadianos.

La frecuencia de cada uno de ellos fue *rising* en 14 pacientes (5.9%), *nondipping* en 68 (28.8%), *dipping* en 109 (46.2%) y *extreme dipping* en 45 (19.1%).

Los factores asociados a los patrones circadianos se encuentran expuestos en la **Tabla 19**. Solamente se encontraron diferencias en cuanto a la edad entre los diferentes grupos de patrones circadianos. Los pacientes que presentaban un patrón *rising* eran mayores que el resto de los pacientes, ( $p=0.01$ ). No hubo diferencias en cuanto al sexo, años de escolaridad, tabaquismo activo, presencia de diabetes, dislipemia u obesidad abdominal y niveles basales de colesterol total y colesterol-HDL.



**Tabla 19. Factores demográficos y de riesgo cardiovascular asociados a los patrones circadianos (n=236)**

	<b>RISING</b> (n=14)	<b>NONDIPPING</b> (n=68)	<b>DIPPING</b> (n=109)	<b>EXTREME DIPPING</b> (n=45)	<b>p</b>
SEXO VARÓN (%)	8 (57,1%)	37 (54,4%)	62 (56,9%)	25 (55,6%)	0,99
EDAD	69,5 (65–70)	65,0 (61,0–67,0)	64,0 (60,0–68,0)	64,0 (59,5–68,0)	<b>0,011</b>
ESCOLARIDAD (años)	8,0 (2,75–12)	8,0 (6,0–12,0)	8,0 (8,0–10,0)	8,0 (8,0–12,0)	0,29
FUMADOR ACTIVO (%)	2 (14,3%)	11 (16,2%)	13 (11,9%)	3 (6,7%)	0,51
DM (%)	4 (28,6%)	21 (30,9%)	30 (27,5%)	10 (22,2%)	0,79
DLP (%)	11 (78,6%)	47 (70,1%)	79 (73,8%)	36 (81,8%)	0,56
OBESIDAD ABDOMINAL (%)	12 (85,7%)	47 (69,1%)	73 (68,2%)	28 (63,6%)	0,49
COLESTEROL (mg/dL)	206,2 ± 33,4	212,3 ± 42,2	213,1 ± 38,6	227,9 ± 45,6	0,13
HDL (mg/dL)	46,8 ± 12,1	49,0 ± 13,8	47,7 ± 10,7	52,1 ± 13,9	0,23

DM: diabetes; DLP: dislipemia; HDL: Colesterol de lipoproteínas de alta densidad

En los 222 pacientes que tenían una MAPA basal válida y definidas las transiciones cognitivas entre las dos visitas, se estudiaron las asociaciones entre estas transiciones y los patrones de variabilidad circadiana de la PA (**Tabla 20**).

El patrón circadiano más frecuente fue el del *dipping* para los grupos de normalidad cognitiva estable/DCL regresor (48.1%) y para el DCL estable (43.8%). En cambio, en el grupo de DCL incidente se observó una proporción similar de patrones *dipping* y *nondipping* (40.9% en ambos grupos). El análisis univariante no mostró diferencias significativas entre grupos ( $p=0.15$ ); no obstante, el grupo de DCL incidente fue el que mostró menor proporción de presencia de *dipping* normal. Quizá el bajo número de pacientes de DCL incidente no haya permitido establecer asociaciones.

**Tabla 20. Proporciones de los patrones circadianos dentro de las diferentes transiciones cognitivas** (n=222). El % entre paréntesis hace referencia a la proporción dentro de cada categoría de transición cognitiva

	<b>NORMAL ESTABLE + DCL REGRESOR</b> n=183	<b>DCL ESTABLE</b> n=16	<b>DCL INCIDENTE</b> n=22
RISING	9 (4,9%)	1 (6,3%)	2 (9,1%)
NONDIPPING	49 (26,8%)	3 (18,8%)	9 (40,9%)
DIPPING	89 (48,1%)	7 (43,8%)	9 (40,9%)
EXTREME DIPPING	37 (20,2%)	5 (31,3%)	2 (9,1%)

DCL: deterioro cognitivo leve

Se realizó también un análisis multivariante para estudiar el riesgo de DCL estable y DCL incidente según el patrón circadiano cogiendo como grupo referencia el de normalidad cognitiva-DCL regresor. No hubo asociaciones significativas para ninguno de los patrones circadianos después de ajustar por edad, sexo, escolaridad, tiempo entre las dos visitas, progresión de las LSB (escala de Rotterdam) y perímetro abdominal.

### 6.3.3 ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LAS DIFERENCIAS DE VPA A CORTO PLAZO (ENTRE LAS DOS MAPA) Y LOS CAMBIOS COGNITIVOS CUATRO AÑOS DESPUÉS

A un subgrupo de pacientes que tenían una MAPA en la visita basal se les realizó una segunda MAPA en la visita de seguimiento (216). En ellos se calculó la diferencia entre los índices de VPA de las dos MAPA para obtener información sobre la progresión evolutiva de estos indicadores de VPA y poder compararlos con la función cognitiva. Los valores medios de las diferencias entre ambos índices se expresan en la **Tabla 21**.

No hubo asociaciones significativas en el análisis unimodal entre las diferencias de estos índices de VPA entre las dos MAPA y las transiciones cognitivas entre las dos visitas. Se observó una tendencia para la diferencia de las PAS medias diurnas entre ambas MAPA. Así, el grupo normalidad cognitiva/DCL reversor tenía una diferencia entre medias de PAS de  $1.07 \pm 17.21$ , el DCL estable  $-6.77 \pm 14.88$  y el DCL incidente de  $7.50 \pm 21.47$  (p entre los grupos de 0.057).

Para el análisis multivariante, se realizó una regresión logística multinomial ajustado por sexo, edad, años de escolaridad, tiempo entre visitas, presencia de obesidad abdominal, progresión de las LSB y por las diferencias de las cifras medias de PAS o PAD entre ambas visitas, según si los índices de VPA eran calculados de la PAS o de la PAD. Se cogió como grupo de referencia el

de normalidad cognitiva/DCL reversor y se valoró si las diferencias entre estos índices conferían un riesgo aumentado de DCL estable o DCL incidente.

No se encontró de manera significativa que las diferencias en estos índices de VPA entre la visita basal y de seguimiento estuvieran asociadas con el riesgo de DCL estable o DCL incidente.

**Tabla 21. Diferencias de los valores de los índices de VPA entre la visita basal y la de seguimiento**

	<b>PERIODO DIURNO</b>	<b>PERIODO NOCTURNO</b>
PAS media (mmHg)	0,80 ± 17,55	5,58 ± 17,94
DS PAS (mmHg)	0,75 ± 4,84	1,68 ± 4,94
CV PAS (%)	0,51 ± 3,46	0,91 ± 3,85
ARV PAS (mmHg)	0,70 ± 3,49	1,93 ± 4,35
PAD media (mmHg)	-3,81 ± 8,54	-1,29 ± 9,31
DS PAD (mmHg)	0,80 ± 3,59	0,87 ± 3,44
CV PAD (%)	1,62 ± 4,39	1,47 ± 4,90
ARV PAD (mmHg)	0,46 ± 3,08	1,14 ± 3,27

PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, DS: desviación estándar, CV: coeficiente de variación, ARV: *Average Real Variability*

## 6.3.4 ESTUDIOS CON RMN CRANEAL

### 6.3.4.1 ATROFIA DE LOS HIPOCAMPOS

De los pacientes que se realizaron la MAPA, se realizó una RMN craneal en la visita de seguimiento en 206 pacientes que permitió valorar el grado de ATM.

No se observaron asociaciones significativas entre la VPA a corto plazo calculada a partir de la MAPA y el grado de ATM dicotomizado en patológico o no patológico después de ajustar por edad, sexo, LSB en la RMN basal y PAS o PAD media dependiendo si la VPA se calcula con valores de la PAS o de la PAD. No obstante, se observó una tendencia para los valores de DS de la PAS y ARV de la PAS nocturnos. Así, la OR de presentar una escala Scheltens patológica para el índice de DS de la PAS nocturna fue de 1.10 (0.99-1.21),  $p=0.06$  y para la ARV de la PAS nocturna de 1.10 (0.99-1.22),  $p=0.07$  (**Tabla 22**).

Se categorizaron por cuartiles los índices de VPA a corto plazo para su posterior análisis con el grado de ATM. Los valores del percentil 75 que permitieron dicotomizar la muestra en el cuartil superior contra el resto fueron para la DS de la PAS nocturna 14.06 mmHg y para la ARV de la PAS nocturna 12.95 mmHg. No se observó ninguna asociación estadísticamente significativa entre los índices de VPA a corto plazo dicotomizados en cuartil superior respecto al resto de muestra con la presencia de Scheltens patológico.

**Tabla 22. Asociación de variabilidad de PA visita a visita con atrofia de los hipocampos medida mediante escala Scheltens (n=206)**

	OR (IC 95%)	<i>p</i>
<b>PERIODO DIURNO</b>		
DS PAS (mmHg)	1,05 (0,95–1,15)	0,31
ARV PAS (mmHg)	1,02 (0,88–1,18)	0,77
DS PAD (mmHg)	1,04 (0,92–1,16)	0,56
ARV PAD (mmHg)	1,07 (0,92–1,22)	0,36
<b>PERIODO NOCTURNO</b>		
DS PAS (mmHg)	1,10 (0,99 – 1,21)	0,06
ARV PAS (mmHg)	1,10 (0,99 – 1,22)	0,07
DS PAD (mmHg)	1,01 (0,88 – 1,15)	0,86
ARV PAD (mmHg)	1,05 (0,91 – 1,21)	0,49

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica, DS: desviación estándar; ARV: *Average Real Variability*; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza

#### 6.3.4.2 PROGRESIÓN DE LA EPVC

De igual manera, no se observaron diferencias significativas entre ningún índice de VPA a corto plazo de la MAPA basal y la progresión de las LSB medidas con la escala de progresión de Rotterdam, después de ajustar por

edad, sexo, LSB en la RMN basal y PAS o PAD media dependiendo si el índice de VPA se calcula con valores de la PAS o de la PAD (**Tabla 23**). Tampoco se halló ninguna relación estadística entre la progresión de las LSB con el cambio de VPA calculado mediante las diferencias entre los índices de VPA de las dos MAPA, ajustados por los mismos factores que en el análisis anterior.

Estos resultados contrastan con los obtenidos por las cifras de PA ambulatoria publicados anteriormente por nuestro grupo.

**Tabla 23. Progresión de las LSB en relación con los índices de VPA a corto plazo**

	<b>COEFICIENTE DE REGRESIÓN (<math>\beta</math>, IC 95%)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>PERIODO DIURNO</b>		
DS PAS (mmHg)	-0,02 (-0,11–0,07)	0,65
CV PAS (%)	- 0,02 (-0,14–0,09)	0,73
ARV PAS (mmHg)	-0,03 (-0,16–0,11)	0,72
DS PAD (mmHg)	-0,06 (-0,19–0,07)	0,36
CV PAD (%)	-0,05 (-0,15–0,06)	0,37
ARV PAD (mmHg)	-0,05 (-0,21–0,10)	0,50
<b>PERIODO NOCTURNO</b>		
DS PAS (mmHg)	-0,01 (-0,10–0,09)	0,91
CV PAS (%)	0,01 (-0,10–0,13)	0,83
ARV PAS (mmHg)	-0,05 (-0,16–0,07)	0,45
DS PAD (mmHg)	-0,04 (-0,18–0,09)	0,52
CV PAD (%)	-0,02 (-0,12–0,07)	0,62
ARV PAD (mmHg)	-0,09 (-0,24–0,05)	0,21

PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, DS: desviación estándar, CV: coeficiente de variación, ARV: *Average Real Variability*. IC: intervalo de confianza



## **7. DISCUSIÓN**



El DC es un problema de magnitud global. Con el aumento de la esperanza de vida que se ha producido en los últimos años y el consecuente envejecimiento de la población, se prevé que la prevalencia de demencia en 2030 prácticamente duplicará a la existente en 2015, llegando a alcanzar los 75 millones de enfermos afectados<sup>261</sup>. Esta tendencia al aumento de pacientes afectados de demencia en los próximos años ha sido calificada por la Organización Mundial de la Salud en sus comunicados de 2012 y 2015 como una “epidemia de rápido crecimiento” y ha declarado su abordaje una prioridad de la salud pública<sup>261,262</sup>. En este sentido, la caracterización de nuevos indicadores que puedan predecir el desarrollo de DC tiene una gran importancia para implementar eventuales estrategias preventivas en fases precoces de su desarrollo, como en el DCL.

En los últimos años, la VPA ha ido cobrando importancia como un marcador predictivo de DC, independientemente de los niveles medios de PA. No obstante, la mayoría de los estudios de la VPA se han centrado en asociaciones con el rendimiento cognitivo medido con diferentes tests o con el riesgo de desarrollar demencia. En la actualidad faltan evidencias en cuanto a estudios prospectivos para establecer el riesgo de aparición de DCL (etapa inicial leve del DC y, en muchas ocasiones, paso previo a la demencia). El encontrar marcadores predictores para el DCL en la población general tiene su interés debido al hecho que en estas fases iniciales de DC se supone que cualquier estrategia terapéutica o preventiva podría tener más posibilidad de éxito que en la fase de demencia, cuando revertir el proceso de alteración cognitiva puede ser más difícil<sup>263</sup>.

La presente tesis se planteó con el objetivo de rellenar ese vacío en el conocimiento, intentando establecer si la VPA a largo o a corto plazo evaluada prospectivamente tendría utilidad en la detección del riesgo de desarrollo de DCL cuatro años después. Además, también pretendía establecer su capacidad predictora en el declive cognitivo medido mediante la escala DRS-2 y, por último, trataba de esclarecer si la VPA se asociaba al desarrollo de lesiones cerebrovasculares isquémicas o bien a atrofia de las estructuras temporales mediales (marcador asociado a procesos neurodegenerativos).

En lo que respecta a los estudios de VPA a corto plazo que mostramos, el análisis univariante detectó diferencias entre los grupos de transiciones cognitivas y el ARV de la PAD del periodo diurno ( $p=0.03$ ). El análisis multivariante detectó que el ARV de la PAD del periodo diurno estaba asociado a un mayor riesgo de DCL estable entre las dos visitas del estudio (OR 1.35 [1.01-1.82],  $p=0.04$ ). No obstante, no hubo ningún índice de VPA a corto plazo extraído de la MAPA basal que se asociara a un mayor riesgo de DCL incidente cuatro años más tarde. Hasta la actualidad, este es el primer análisis realizado en población general sobre la VPA a corto plazo y el riesgo de aparición de DCL incidente evaluado prospectivamente. Los análisis previos centrados en VPA a corto plazo sobre la cognición evaluaban sobre todo el funcionamiento cognitivo medido con diferentes escalas y tenían la mayoría una metodología transversal. Solamente existen en la literatura dos estudios prospectivos para la VPA<sup>187,191</sup>. En uno de ellos, Yamaguchi et al. estudiaron la VPA mediante el cálculo de varios índices (DS, CV, ARV y 24h-wSD) tanto de la PAS como de la PAD en una muestra de 210 sujetos a los que realizaron un MMSE basal y otro a los 4 años<sup>187</sup>. El declinar cognitivo se definió como la caída de al menos un punto entre ambas puntuaciones de MMSE. De entre todos los índices evaluados, solamente el ARV de la PAS fue un factor predictivo independiente de declinar cognitivo entre las dos puntuaciones de MMSE. Si el declinar cognitivo se definía como la caída de al menos de 2 puntos del MMSE, el ARV de la PAS seguía estando asociado al declive cognitivo, pero esta asociación dejaba de ser significativa si el DC se definía como una caída de al menos 3 puntos. Una posible limitación del estudio fue la manera de definir el DC, ya que uno o dos puntos de caída del MMSE en cuatro años parece un declive de puntuación en cuatro años insuficiente como para poder extrapolar el estudio a la práctica clínica habitual. Otra posible limitación del estudio es que todos los índices se calcularon en referencia a los valores de las 24 horas completas. En este contexto, como se ha explicado anteriormente, la DS y la CV son dos índices que pueden estar influidos por la caída fisiológica de la PA nocturna y si se toma el periodo de tiempo de 24 horas, tienen más utilidad otros índices de medida que tienen en cuenta esta limitación, como la 24h-wSD o el ARV. De hecho, solamente el ARV (índice de VPA que tiene en cuenta la secuencia de medidas) de la PAS estuvo relacionado con la cognición, mientras que la DS o

la CV no lo estuvieron. El otro estudio prospectivo que evaluó la VPA a corto plazo y escalas de cognición estudió en 353 sujetos mayores de 65 años el CV de la PAS y de la PAD diurnas y nocturnas y su posible relación con el cambio en el rendimiento cognitivo observado con las puntuaciones en el MMSE y el CAMCOG a los 5 años. La CV de la PAS diurna se asoció de forma independiente con un mayor declive tanto en las puntuaciones del CAMCOG como del MMSE a los 5 años. En cambio, la VPA diastólica diurna y la VPA nocturna no se asociaron con el declinar cognitivo<sup>191</sup>

Una limitación común a ambos estudios es la baja frecuencia de lecturas de PA realizadas por la MAPA, especialmente durante la noche. En los dos estudios se realizaron medidas de PA cada 30 minutos durante el día y cada 60 minutos durante la noche. Este intervalo de determinaciones es superior al recomendado para realizar estudios de VPA, que suele ser de 15-20 minutos<sup>112</sup>. A pesar de las recomendaciones, la mayoría de los estudios sobre VPA a corto plazo miden la PA mediante la MAPA con una frecuencia de 30 minutos<sup>87</sup>. En nuestro caso las determinaciones de PA se programaron cada 20 minutos durante el día y cada 30 minutos durante la noche, siendo más frecuentes que la de los dos estudios anteriormente comentados.

En nuestro estudio sobre la VPA a corto plazo con la función cognitiva se halló una asociación positiva de la ARV de la PAS diurna con la puntuación total de la escala DRS-2, mostrando una ( $\beta$  0.05 [0.03-0.09],  $p=0.04$ ). Este resultado tiene un sentido contrario al esperable ya que indicaría que pacientes con mayor VPA a corto plazo tendrían mayor puntuación total de la DRS-2 cuatro años después. No hubo ninguna otra asociación de la VPA a corto plazo con ninguna subescala cognitiva. Tampoco hubo asociaciones para la VPA nocturna, mostrando así únicamente asociación de este índice de VPA del periodo diurno con la cognición. Una posible explicación para ello es que la VPA calculada de una MAPA no tenga utilidad en predecir las puntuaciones cognitivas medidas prospectivamente cuatro años después. No obstante, nuestros resultados contrastan con los hallados por McDonald et al<sup>191</sup>, que es el único estudio existente hasta la actualidad comparable al nuestro, en el que el CV de la PAS y de la PAD diurno se asoció a peores puntuaciones cognitivas en el MMSE y CAMCOG a los 5 años<sup>191</sup>. Los autores que han estudiado la VPA

a corto plazo sobre la cognición con modelos transversales han encontrado resultados dispares. Así, hay algunos estudios han encontrado asociación entre diferentes parámetros de VPA a corto plazo con diferentes puntuaciones cognitivas<sup>183-186,188,189</sup>, mientras que otros no encontraron relación entre este tipo de VPA y las puntuaciones cognitivas<sup>167,182,190</sup>. Nuestro estudio añade disparidad a los existentes en la literatura al mostrar una asociación positiva entre un índice de VPA diurno y calculado a partir de la PAS (ARV de la PAS) con mejores puntuaciones totales de la DRS-2 a los cuatro años.

Se calcularon también las diferencias de VPA entre las dos MAPAS (basal y a los cuatro años) y se estudiaron en relación con la cognición. Esta aproximación no había sido tampoco estudiada previamente en otros estudios. La diferencia entre los índices de VPA entre la visita de seguimiento y basal daría una idea de cómo evoluciona la VPA a lo largo del tiempo. No obstante, las diferencias entre VPA de las MAPA tampoco mostraron asociación con la cognición.

Se ha descrito que los índices de VPA que tienen en cuenta las medidas secuenciales (como el ARV) podrían ser más útiles a la hora de estudiar la VPA a corto plazo del registro de las 24 horas que los índices de dispersión en torno a la media (DS y CV)<sup>148</sup>, ya que no tendrían el inconveniente de estar sujetos a la influencia de la caída nocturna de la PA. No obstante, nuestro análisis tuvo en cuenta por separado los periodos diurno y nocturno y los valores de VPA se ajustaron por las presiones medias diurnas y nocturnas, respectivamente y, por tanto, no estaban sujeta a las variaciones fisiológicas circadianas entre el día y la noche.

Respecto a la variabilidad circadiana en nuestro estudio no hallamos relaciones significativas con las transiciones cognitivas ni con el declinar cognitivo medido cuatro años después. No obstante, se observó que el patrón *nondipping* y *rising*, ambos reportados en algunos estudios como con mayor riesgo de desarrollar DC, se observaban más frecuentemente en el grupo de DCL incidente (40.9% para el *nondipping* y 9.1% para el *rising*), respecto a los otros dos grupos. No obstante, las diferencias no fueron significativas ( $p=0.15$ ). Ello podría ser debido al escaso número de pacientes dentro de los patrones

circadianos (así, el patrón *rising* solamente tenía 12 pacientes). En el análisis multivariante tampoco se hallaron diferencias significativas entre las transiciones cognitivas ni con la puntuación de la DRS-2 a los cuatro años en cuanto al patrón circadiano.

En la literatura previa existen numerosos ejemplos de que el patrón *rising* y *nondipping* se asocian a peor cognición<sup>170,172,180</sup>. En nuestro estudio quizá aumentando el número de pacientes se podría haber alcanzado el mismo resultado. No obstante, también hay estudios con resultados discordantes que no han mostrado asociación entre la cognición y la variabilidad circadiana<sup>174,175</sup> y otros que han mostrado resultados en sentido contrario a los esperados. Así, Axelsson et al.<sup>173</sup> en una muestra de 97 pacientes ancianos encontró de manera estadísticamente significativa un peor rendimiento cognitivo (puntuaciones del MMSE y de un test de sinónimos) en los pacientes con patrón *dipping* comparado con los pacientes *nondipper*. Al dividir el valor del *dipping* de la PAS en terciles, hallaron que los pacientes en el tercil superior de *dipping* (caída nocturna del 10.6 al 19.8%) presentaban una *odds ratio* de 4.7 (1.5-14.6) para presentar alteración en los tests cognitivos. No encontraron ninguna relación entre los patrones circadianos calculados con la PAD ni tampoco ningún paciente del grupo *extreme dipper*. Para justificar dichos resultados los autores postularon que podría ser atribuido al hecho de que la VPA circadiana disminuye en sujetos de edad avanzada como mecanismo fisiológico adaptativo para prevenir la hipoperfusión cerebral en ancianos y que quizá los límites normales del *dipping* que se utilizan en la población general (caída de PA nocturna del 10 al 20%) podría no ser aplicable a este grupo de edad. No obstante, otros estudios en población muy envejecida (como el de Paganini-Hill et al, en sujetos mayores de 90 años) no han corroborado estos resultados, hallando una asociación entre un menor *dipping* nocturno y una peor cognición<sup>172</sup>.

En nuestro estudio, la VPA a largo plazo es la que se asoció con mayor consistencia (mayor número de índices todos en el mismo sentido de asociación) al riesgo de desarrollar DCL incidente y de una manera independiente de las cifras de PA. Así, DS de la PAS, CV de la PAS y ARV de la PAS, tanto expresados de manera continua como categorizados por cuartiles

(cuartil superior respecto al resto) fueron capaces de predecir el DCL incidente. Por otra parte, la DS de la PAS expresada de manera continua predijo el declive en la función ejecutiva y el CV de la PAS expresada como cuartil superior respecto al resto en la atención. Una de las características de nuestro estudio fue que las determinaciones de la PA para el cálculo de la VPA a largo plazo no se programaron de manera periódica y homogénea en todos los pacientes, sino que se recogieron las cifras que constaban en la historia clínica de Atención Primaria durante los cuatro años que duró el seguimiento. En este contexto pareció más útil ajustar los valores de VPA por la PA acumulada, más que por las cifras medias de PA. La PAS acumulada da una idea sobre la exposición del sujeto a las cifras de PA durante una ventana temporal concreta. Algunos estudios sobre VPA han utilizado también la VPA acumulada<sup>157,227</sup>.

Así pues, en nuestro estudio diferentes índices de la VPA a largo plazo calculada de las PA tomadas visita a visita fue capaz de predecir el DCL incidente y el declinar cognitivo. En cambio, el DCL incidente y la progresión en la función cognitiva medida por las puntuaciones de la escala DRS-2 no se asoció a ningún índice de VPA a corto plazo.

Con el fin de explorar si en nuestro estudio algún tipo de la VPA se asociaba a mecanismos de progresión de la EPVC o con la atrofia cerebral en la región temporal medial, se midieron la progresión de las LSB entre las dos visitas medida con la escala de Rotterdam y la ATM mediante la escala visual de Scheltens. No hubo asociación de la VPA a corto plazo y de los patrones circadianos con la puntuación de las escalas de Rotterdam ni de la escala visual de ATM. Para la VPA a largo plazo, no hubo asociación con la progresión de las lesiones de EPVC pero sí con la DS de la PAS y la CV de la PAS categorizadas por cuartiles (cuartil superior respecto al resto) con la escala de Scheltens.

En la literatura previa, la VPA se ha asociado tanto a atrofia cerebral global y atrofia subcortical en cohortes prospectivas<sup>222,223</sup> y varios estudios han relacionado la VPA con la atrofia de los hipocampos<sup>156,194,226-229</sup>, aunque todos ellos con una metodología transversal. En este sentido, este estudio también tendría una metodología transversal, dado que la ATM solamente se evaluó en

la RMN de la visita de seguimiento. Otros estudios han encontrado asociación entre la VPA tanto a corto como a largo plazo y los patrones circadianos *nondipping*, *extreme dipping* y *rising* con marcadores de EPVC, como LSB, infartos lacunares y microsangrados cerebrales<sup>210-212</sup>.

En nuestro estudio, sin embargo, solamente obtuvimos resultados significativos para la ATM y no para la EPVC, lo cual abriría la posibilidad a especular si la VPA estaría más asociada a la neurodegeneración que a los mecanismos vasculares. Ello no se podría afirmar del todo, puesto que solamente se ha analizado la asociación de la VPA con progresión de las LSB, sin haber tenido en cuenta todo el espectro de la EPVC (infartos lacunares, microsangrados cerebrales).

Como limitaciones de nuestro estudio tenemos que las determinaciones de PA ambulatorias de Atención Primaria sobre las que se calcularon la VPA a largo plazo fueron recogidas directamente de las visitas de control de los pacientes que se habían realizado en los cuatro años. Por ello, el número de determinaciones de PA y el tiempo entre determinaciones de PA podría ser diferente entre los pacientes analizados. Además, al haberlo recogido retrospectivamente de las visitas rutinarias, no se pudo protocolizar previamente la recogida de tomas de PA. Así, la posibilidad de que no se realizaran las determinaciones de PA como está recomendado (3 tomas de PA, desechando la primera y registrando la media entre las 2 últimas para evitar el efecto de bata blanca) no puede ser descartada.

Como otras limitaciones para los estudios de VPA a corto plazo con la MAPA, serían que se realizaron determinaciones de PA cada 20 minutos durante el día y cada 30 minutos durante la noche. Esta frecuencia sería la habitual cuando se realiza una MAPA de uso clínico para conocer el control de la PA, pero algunos autores opinan que la frecuencia de determinaciones para obtener una medida válida de la VPA sería cada 15-20 minutos<sup>112</sup>. Ello podría haber afectado a la precisión del cálculo de la VPA en nuestro estudio y, por tanto, haber afectado a los resultados de nuestro estudio cuando se comparan con la cognición.

Como fortalezas del estudio cabe destacar que se trata de una cohorte de pacientes seguidos durante un largo periodo de tiempo (4 años) en los que se ha podido caracterizar de manera muy detallada las transiciones entre los estados cognitivos después de una evaluación cognitiva exhaustiva. Además, todos los resultados se han ajustado convenientemente, tal y como se recomienda, por las cifras medias de PAS o PAD en función del índice de VPA que estábamos analizando y por la progresión de las LSB medida por la escala de Rotterdam. Este ajuste por la progresión de las lesiones de sustancia blanca isquémicas no está presente en varios estudios de la literatura previa.

Para concluir, cabría seguir la investigación de la VPA a largo plazo ya que podría representar un marcador de riesgo de progresión a DCL a cuatro años vista en la población general sana. De confirmarse su utilidad, podría empezar a implementarse en edades medias de la vida para caracterizar qué pacientes podrían estar a más riesgo de progresión a DCL.



## **8. CONCLUSIONES**



Las conclusiones de esta tesis son:

- La variabilidad de la presión arterial a largo plazo demostró en nuestro estudio utilidad para predecir el riesgo de deterioro cognitivo leve incidente y el declive cognitivo medido por la DRS-2 a los cuatro años.
- La variabilidad de la presión arterial a corto plazo y la variabilidad circadiana de la presión arterial medida mediante la MAPA no se asociaron en nuestro estudio al riesgo de deterioro cognitivo leve incidente ni al declive cognitivo medido por la DRS-2 a los cuatro años de seguimiento.
- La atrofia temporal medial se asoció a índices de variabilidad de la presión arterial a largo plazo, pero no hubo asociación con la variabilidad a corto plazo. Tampoco hubo asociación entre la progresión de las lesiones isquémicas cerebrovasculares con ninguno de los dos tipos de variabilidad. De ello se podría inferir que el efecto de la variabilidad a largo plazo de la presión arterial sobre la cognición podría no ser dependiente del acúmulo de lesiones vasculares cerebrales en el tiempo y podría estar en relación con fenómenos asociados a la neurodegeneración.

## **9. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**



A la luz de todo lo previamente expuesto en la presente tesis doctoral, se desprenden diferentes ideas que pueden abrir en un futuro nuevas líneas de investigación.

En primer lugar, sería necesario sistematizar la forma de determinar la VPA debido a la gran disparidad de metodologías e índices utilizados en la literatura. Para la VPA a corto plazo sería necesario conocer cuál es la frecuencia óptima con la que la MAPA debe realizar las lecturas, en qué período dentro de las 24 horas (diurno o nocturno) tiene más rendimiento la determinación de la VPA y sobre qué tipo de PA debe ser calculada la VPA (PAS o PAD). Para la VPA a largo plazo sería interesante conocer el número mínimo de visitas a realizar para poder calcular de manera precisa la VPA y el número de lecturas de la PA en cada visita. Convendría establecerse qué tipo de VPA (a corto o a largo plazo) y qué índice o combinación de los mismos tendría mayor utilidad en la predicción de la aparición del DC.

Una vez se definan cuáles de estos parámetros tienen mayor utilidad, deberían establecerse protocolos claros que unificasen la gran heterogeneidad que existe en la actualidad en la metodología de estos estudios. Con una metodología de determinación de la VPA unificada y estandarizada deberían realizarse más estudios que confirmasen las evidencias sobre la implicación de la VPA en el DC.

De confirmarse la asociación entre un aumento de la VPA y la aparición de deterioro cognitivo, sería interesante realizar estudios encaminados a tratar de reducir la VPA, de manera independiente de las cifras medias de PA y valorar los efectos de las reducciones de la VPA sobre la cognición o sobre la reducción de la incidencia del DCL o de la demencia. Otro punto interesante sería ver qué familia farmacológica podría producir un mayor impacto en la reducción de la VPA y sobre la cognición.

Dado que la VPA es un fenómeno fisiológico cuyo exceso se ha relacionado con la presencia o un mayor riesgo de situaciones patológicas, faltaría saber qué umbral de cada uno de los diferentes índices de medición de la VPA distingue la VPA fisiológica de la considerada patológica. También está aún por acabar de dilucidar si la VPA pudiera considerarse en el futuro como una nueva

variable incluida en las tablas de riesgo cardiovascular (como lo son actualmente las cifras medias de PAS y PAD). Para ello habría que realizar análisis de estratificación del riesgo cardiovascular incluyendo la VPA que permitieran conocer si el añadir la VPA a las habituales calculadoras de riesgo cardiovascular pudiera ser capaz de reclasificar a los pacientes. Ello tendría implicaciones en la práctica clínica habitual ayudando a una mejor detección de los pacientes que se hallasen en elevado riesgo de padecer un evento cardiovascular o de iniciar un DC.

En los últimos años han aparecido varios marcadores que han mostrado ser predictores del DC, algunos de ellos relacionados también con el sistema vascular, como la rigidez arterial, el grosor de la íntima media o la presencia de EPVC. Serían necesarios más estudios encaminados a investigar en qué modo la VPA se correlaciona con estos marcadores. También sería interesante conocer cuál de ellos o qué combinación de marcadores tendría mayor utilidad para la predicción del DC y cuál tiene mayor facilidad de implementación teniendo también en cuenta que sean técnicas lo menos invasivas y costosas posible.

Nuestra investigación se centró en el estudio de una cohorte de pacientes hipertensos. Resultaría conveniente estudiar la VPA en otras poblaciones de riesgo como diabéticos, pacientes con insuficiencia renal o población general en edades medias de la vida para ver si la VPA se comporta de manera parecida en estos tipos de pacientes.

Por otra parte, en nuestra investigación no se analizó la progresión a demencia. Sería interesante también establecer en la cohorte de pacientes del estudio el progreso de las diferentes transiciones a demencia y el eventual papel que la VPA calculada pueda tener.

Por último, ya que en los estudios realizados se han encontrado asociaciones entre la VPA y la atrofia en la región temporal medial del cerebro, habría que determinar si la VPA se relaciona también con la presencia de atrofia en otras áreas cerebrales o con el volumen cerebral total. De igual manera en el estudio solamente se han evaluado las LSB isquémicas a nivel periventricular y subcortical. Sería interesante también conocer qué relación existiría entre la

VPA y otras lesiones cerebrovasculares como los infartos lacunares o los microsangrados cerebrales. Dado que nuestro estudio de la ATM presenta una metodología transversal (solamente se determinó en la RMN de la visita de seguimiento), siguen aún sin haber estudios longitudinales que estudien la asociación entre VPA y ATM. Sería interesante conocer si la VPA elevada produce una mayor progresión en el tiempo de la ATM.

En definitiva, la VPA es un fenómeno con un interés creciente en los últimos años. Su relación con la cognición presenta, aún, preguntas sin resolver que deberían esclarecerse en el futuro, antes de su eventual implementación de manera rutinaria en la práctica clínica habitual. Dado que el diseño de nuestro estudio es de metodología transversal, siguen faltando estudios longitudinales prospectivos que aporten una mayor evidencia sobre la relación entre la VPA y la cognición y cuyos resultados puedan ser trasladados a la práctica clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, editores. *Neuropsychological Assessment*, 4th ed. New York, USA: Oxford University Press; 2004.
2. García de la Rocha ML, Olazarán-Rodríguez J. Trastorno cognitivo asociado a la edad frente a deterioro cognitivo ligero. En: Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. *Guías en demencias. Conceptos, criterios y recomendaciones para el estudio del paciente con demencia*. Barcelona: Masson; 2000. p. 9-13.
3. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. 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. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):270-279.
4. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263-269.
5. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med*. 2014;275(3): 214–228.
6. DeCarli. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurol*. 2003;2(2):89-98.
7. Azarpazhooh MR, Hachinski V. Vascular cognitive impairment: A preventable component of dementia. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:377-391.
8. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56(3):303-308.

9. Mitchell AJ, Shire-Feshki M. Temporal trends in the long term risk of progression of mild cognitive impairment: a pooled analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:1386-91.
10. Alegret M, Cuberas-Borrós G, Vinyes-Junqué G, Espinosa A, Valero S, Hernández I, Roca I, Ruíz A, Rosende-Roca M, Mauleón A, Becker JT, Castell-Conesa J, Tárraga L, Boada M. A two-year follow-up of cognitive deficits and brain perfusion in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2012;30(1):109-120.
11. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology*. 2001;56(1):37-42.
12. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, Burke JR, Hurd MD, Potter GG, Rodgers WL, Steffens DC, McArdle JJ, Willis RJ, Wallace RB. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med*. 2008;148(6):427-34.
13. Schmidtke K, Hermeneit S. High rate of conversion to Alzheimer's disease in a cohort of amnesic MCI patients. *Int Psychogeriatr*. 2008;20(1):96-108.
14. Geslani DM, Tierney MC, Hermmann N, Szalai JP. Mild cognitive impairment: an operational definition and its conversion rate to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;19(6):383-389.
15. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004; 256(3): 183-94.
16. Espinosa A, Alegret M, Valero S, Vinyes-Junqué G, Hernández I, Mauleón A, Rosende-Roca M, Ruiz A, López O, Tárraga L, Boada M. A longitudinal follow-up of 550 mild cognitive impairment patients: evidence for large conversion to dementia rates and detection of major risk factors involved. *J Alzheimers Dis*. 2013;34(3):769-80.
17. Limongi F, Silviero P, Noale M, Gesmundo A, Crepaldi G, Maggi S, Dementia Registry Study Group. Prevalence and conversion to dementia of Mild Cognitive Impairment in an elderly Italian population. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(3):361-370.
18. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carret N, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Incidence and outcome of mild cognitive

- impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*. 2002;59(10):1594-1599.
19. Palmer K, Wang HX, Backman L, Winblad B, Fratiglioni L. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons: results from the Kungsholmen Project. *Am J Psychiatry*. 2002;159(3):436-442.
  20. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):280-92.
  21. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, Eastwood R, Gauthier S, Tuokko H, McDowell I. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*. 1997;349(9068):1793-1796.
  22. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, Burke JR, Hurd MD, Potter GG, Rodgers WL, Steffens DC, Willis RJ, Wallace RB. Prevalence of Dementia in the United States: The Aging, Demographics, and Memory Study. *Neuroepidemiology*. 2017;29:125-132.
  23. Ninomiya T, Nakaji S, Maeda T, Yamada M, Mimura M, Nakashima K, Mori T, Takebayashi M, Ohara T, Hata J, Kokubo Y, Uchida K, Taki Y, Kumagai S, Yonemoto K, Yoshida H, Muto K, Momozawa Y, Akiyama M, Kubo M, Ikeda M, Kanba S, Kiyohara Y; JPSFC-AD Study Group. Study design and baseline characteristics of a population-based prospective cohort study of dementia in Japan: the Japan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia (JPSC-AD). *Environ Health Prev Med*. 2020;25(1):64.
  24. Garré-Olmo J. Epidemiología de la Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Rev Neurol*. 2018;66(11):377-386.
  25. Brayne C, Richardson K, Matthews FE, Fleming J, Hunter S, Xuereb JH, Paykel E, Mukaetova-Ladinska EB, Huppert FA, O'Sullivan A, Denning T; Cambridge City Over-75s Cohort Cc75c Study Neuropathology. Neuropathological correlates of dementia in over-80-year-old brain donors from the population-based Cambridge city over-75s cohort (CC75C) study. *J Alzheimers Dis*. 2009;18(3):645-58.

26. Santisteban MM, Iadecola C. Hypertension, dietary salt and cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018;38(12):2112-2128.
27. Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennet DA. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol.* 2009;66(2):200-8.
28. Azarpazhooh MR, Hachinski V. Vascular cognitive impairment: a preventable component of dementia. *Handb Clin Neurol* 2019;167:377-391.
29. Toledo JB, Arnold SE, Raible K, Brettschneider J, Xie SX, Grossman M, Monsell SE, Kukull WA, Trojanowski JQ. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain.* 2013;136(Pt 9):2697-706.
30. Azapazhooh MR, Avan A, Cirpiano LE, Munoz DG, Sposato LA, Hachinski V. Concomitant vascular and neurodegenerative pathologies double the risk of dementia. *Alzheimers Dement.* 2018;14(2):148-156.
31. Bennet DA, Wilson RS, Arvanitakis Z, Boyle PA, Toledo-Morell L, Schneider JA. Selected findings from the Religious Orders Study and Rush Memory and Aging Project. *J Alzheimers Dis.* 2013;33 Suppl 1(0):S397-403.
32. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA.* 1997;277(10):813–817.
33. Power MC, Weuve J, Gagne JJ, McQueen MB, Viswathan A, Blacker D. The association between blood pressure and incident Alzheimer's disease. A systematic review and meta-analysis. *Epidemiology.* 2011;22(5):646-659.
34. Hertze J, Palmqvist S, Minthon L, Hansson O. Tau pathology and parietal white matter lesions have independent but synergistic effects on early development of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2013;3:113–122.
35. Luck T, Lupp M, Briel S, Riedel-Heller SG. Incidence of mild cognitive impairment: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010; 29(2):164–75.
36. Jia L, Du Y, Chu L, Zhang Z, Li F, Lyu D, Li Y, Li Y, Zhu M, Jiao H, Song Y, Shi Y, Zhang H, Gong M, Wei C, Tang Y, Fang B, Guo D, Wang F, Zhou A, Chu C, Zuo X, Yu Y, Yuan Q, Wang W, Li F, Shi S, et al. Prevalence, risk factors, and

- management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study. *Lancet Public Health*. 2020;5(12):e661-e671.
37. Takeda S, Rakugi H, Morishita R. Roles of vascular risk factors in the pathogenesis of dementia. *Hypertens Res*. 2020;43(3):162-167.
  38. Morovic S, Budincevic H, Govori V, Demarin V. Possibilities of Dementia Prevention - It is Never Too Early to Start. *J Med Life*. 2019;12(4):332-337.
  39. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement*. 2015;11(6):718-726.
  40. Rodríguez-Gómez O, Palacio-Lacambra ME, Palasí A, Ruiz-Laza A, Boada-Rovira M. Prevention of Alzheimer's disease: a global challenge for next generation neuroscientists. *J Alzheimers Dis*. 2014;42Suppl4:S515-523.
  41. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-446.
  42. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*. 2005;65(4):545-551.
  43. Peters R, Booth A, Rockwood K, Peters J, D'Este C, Anstey KJ. Combining modifiable risk factors and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(1):e022846. doi:10.1136/bmjopen-2018-022846.
  44. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*. 2005;64(2):277-281.
  45. Sierra C. Hypertension and the risk of dementia. *Front Cardiovasc Med*. 2020;31;7:5. doi: 10.3389/fcvm.2020.00005.
  46. Jiménez-Balado J, Riba-Llena I, Maisterra O, Pizarro J, Palasí A, Pujadas F, Mundet X, Vinyoles E, Delgado P. Ambulatory Blood Pressure Levels in the

Prediction of Progression of Cerebral Small Vessel Disease. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(10):2232-2239.

47. Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the relationship between hypertension, cognitive decline and dementia: a review. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(3):24. doi: 10.1007/s11906-017-0724-3.
48. Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and the risk for dementia: a double edged sword. *Ageing Res Rev.* 2009;8(2):61-70.
49. Knecht S, Wersching H, Lohmann H, Bruchmann M, Duning T, Dziewas R, Berger K, Ringelstein B. High-normal blood pressure is associated with poor cognitive performance. *Hypertension.* 2008;51(3):663-8.
50. Shang S, Li P, Deng M, Juang 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;11(7):e0159485. doi: 10.1371/journal.pone.0159485.
51. Gupta R, Solanki RK, Pathak V. Blood pressure is associated with cognitive impairment in young hypertensives. *World J Biol Psychiatry.* 2008;9(1):43-50.
52. Cerhan JR, Folsom AR, Mortimer JA, Shahar E, Knopman DS, McGovern PG, Hays MA, Crum LD, Heiss G. Correlates of cognitive function in middle-aged adults. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Gerontology.* 1998;44(2):95-105.
53. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, Havlik RJ. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging.* 2000;21(1):49-55.
54. Sing-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(12):1308-1315.
55. Gottesman RF, Schenider ALC, Albert M, Alonso A, Bandeen-Roche K, Coker L, Coresh J, Knopman D, Power MC, Rawlings A, Sharrett AR, Wruck LM, Mosley TH. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol.* 2014;71(10):1218-27.

56. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kåreholt I, Winblad B, Helkala EL, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2005;62(10):1556-1560.
57. Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, McGovern P, Folsom AR. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*. 2001;56(1):42-48.
58. Arntzen KA, Schirmer H, Wilsgaard T, Mathiesen EB. Impact of cardiovascular risk factors on cognitive function: The Tromso study. *Eur J Neurol*. 2011;18(5):737-743.
59. Köhler S, Baars MA, Spauwen P, Schievink S, Verhey FR, van Boxtel MJ. Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension: Prospective cohort study across the adult age span. *Hypertension*. 2014;63(2):245-51.
60. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: A 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*. 1998;31(3):780-786.
61. Levine DA, Galecki AT, Langa KM, Unverzagt FW, Kabeto MU, Giordani B, Cushman M, McClure LA, Safford MM, Wadley VG. Blood Pressure and Cognitive Decline Over 8 Years in Middle-Aged and Older Black and White Americans. *Hypertension*. 2019;73(2):310-318.
62. Hannesdottir K, Nitkunan A, Charlton RA, Barrick TR, MacGregor GA, Markus HS. Cognitive impairment and white matter damage in hypertension: A pilot study. *Acta Neurol Scand*. 2009;119(4):261-268.
63. Harrington F, Saxby BK, McKeith IG, Wesnes K, Ford GA. Cognitive performance in hypertensive and normotensive older subjects. *Hypertension*. 2000;36(6):1079-1082.
64. Yeung SE, Thornton WL. "Do it-yourself": Home blood pressure as a predictor of traditional and everyday cognition in older adults. *PLoS ONE*. 2017;12(5):e0177424. doi: 10.1371/journal.pone.0177424.
65. Obiesan TO, Obiesan OA, Martins S, Alamgir L, Bond V, Maxwell C, Gillum RF. High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with

- poorer cognitive function in persons aged 60 and older: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(3):501-9.
66. Kuo HK, Sorond F, Iloputaife I, Gagnon M, Milberg W, Lipsitz LA. Effect of blood pressure on cognitive functions in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59(11):1191-1194.
67. Dregan A, Stewart R, Gulliford MC. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in mild cognitive impairment in adults aged 50 and over: A population-based cohort study. *Age Ageing.* 2013;42(3):338-345.
68. André-Petersson L, Elmstahl S, Hagberg B, Janzon L, Reinprecht F, Steen G. Is blood pressure at 68 an independent predictor of cognitive decline at 81? Results from follow-up study "Men born in 1914", Malmö, Sweden. *Ageing Ment Health.* 2003;7(1):61-72.
69. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, Bennet DA, Wilson RS, Glynn RJ, Evans DA. Association between blood pressure and cognitive function in a biracial community population of older persons. *Neuroepidemiology.* 2002;21(3):123-30.
70. Waldstein SR, Giggey PP, Thayer JF, Zonderman AB. Non-linear relations of blood pressure to cognitive function: The Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Hypertension.* 2005;45(3):374-379.
71. Hebert LE, Scherr PA, Bennet DA, Bienias JL, Wilson RS, Morris MC, Evans DA. Blood pressure and late-life cognitive function change. A biracial longitudinal population study. *Neurology.* 2004;62(11):2021-2024.
72. Bohannon AD, Fillenbaum GG, Pieper CF, Hanlon JT, Blazer DG. Relationship of race/ethnicity and blood pressure to change in cognitive function. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(3):424-429.
73. Glynn RJ, Beckett LA, Hebert LE, Morris MC, Scherr PA, Evans DA. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA.* 1999;281(5):438-445.
74. DiCarlo A, Baldareschi M, Amaducci L, Maggi S, Grigoletto F, Scarlato G, Inzitari D; For the Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Cognitive impairment without dementia in older people: Prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48(7):755-782.

75. Brady CB, Spiro A, Gaziano JM. Effects of age and hypertension status on cognition: The Veterans Affairs Normative Aging Study. *Neuropsychology*. 2005;19(6):770-777.
76. Nilsson SE, Read S, Berg S, Johansson B, Melander A, Lindblad U. Low systolic blood pressure is associated with impairment cognitive function in the oldest old: longitudinal observations in a population-based sample 80 years and older. *Aging Clin Exp Res*. 2007;19(1):41-47.
77. Walker KA, Sharrett AR, Wu A, Schneider ALC, Albert M, Lutsey PL, Bandeen-Roche K, Coresh J, Gross AL, Windham BG, Knopman DS, Power MC, Rawlings AM, Mosley TH, Gottesman RF. Association of Midlife to Late-Life Blood Pressure Patterns With Incident Dementia. *JAMA*. 2019;322(6):535-545
78. Younus A, Aneni EC, Spatz ES, Osondu CU, Roberson L, Ogunmoroti O, Malik R, Ali SS, Aziz M, Feldman T, Virani SS, Maziak W, Agatston AS, Veledar E, Nasir K. A Systematic Review of the Prevalence and Outcomes of Ideal Cardiovascular Health in US and Non-US Populations. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91(5):649-670.
79. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-19013.
80. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2012;30:449-456.
81. Kishi T. Baroreflex failure and beat-to-beat blood pressure variation. *Hypertens Res*. 2018;41(8):547-552.
82. Parati G; Torlasco C, Pengo M, Bilo G, Ochoa JE. Blood pressure variability: its relevance for cardiovascular homeostasis and cardiovascular diseases. *Hypertens Res*. 2020;43(7):609-620.
83. James GD. Understanding blood pressure variation and variability: biological importance and clinical significance. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:3-19.

84. Takahashi O, Glasziou PP, Perera R, Shimbo T, Fukui T. Blood pressure re-screening for healthy adults: what is the best measure and interval? *J Hum Hypertens*. 2012;26(9):540-6.
85. Barnett MP, Bangalore S. Cardiovascular risk factors: It's time to focus on variability! *J Lipid Atheroscler*. 2020;9(2):255-267.
86. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375(9718):895-905.
87. Veloudi P, Sharman JE. Methodological factors affecting quantification of blood pressure variability: a scoping review. *J Hypertens*. 2018;36(4):711-719.
88. Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability: clinical relevance and application. *J Clin Hypertens*. 2018;20:1133-1137.
89. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens*. 1987;5(1):93-98.
90. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albin F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens*. 1993;11(10):1133-1137.
91. Vidal-Petiot E, Stebbins A, Chiswell K, Ardissino D, Aylward PE, Cannon CP, Ramos Corrales MA, Held C, López-Sendón JL, Stewart RAH, Wallentin L, White HD, Steg PG; STABILITY Investigators. Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary heart disease. Insights from the STABILITY trial. *Eur Heart J*. 2017;38(37):2813-2822.
92. Kawai T, Oshini M, Ito N, Onishi M, Takeya Y, Yamamoto K, Kamide K, Rakugi H. Alteration of vascular function is an important factor in the correlation between visit-to-visit blood pressure variability and cardiovascular disease. *J Hypertens*. 2013;31(7):1387-1395.
93. Lau KK, Wong YK, Teo KC, Chang RS, Chan KH, Hon SF, Wat KL, Cheung RT, Li LS, Siu CW, Tse HF. Long-term prognostic implications of visit-to-visit blood pressure variability in patients with ischemic stroke. *Am J Hypertens*. 2014;27(12):1486-1494.

94. Suchy-Dicey, Wallace ER, Mitchell SVE, Aguilar M, Gottesman RF, Rice K, Kronmal R, Psaty BM, Longstreth WT. Blood pressure variability and the risk of all-cause mortality, incident myocardial infarction, and incident stroke in the cardiovascular health study. *Am J Hypertens*. 2013;26(10):1210-1217.
95. Eguchi K, Hoshide S, Schwartz JE, Shimada K, Kario K. Visit-to-visit and ambulatory blood pressure variability as predictors of incident cardiovascular events in patients with hypertension. *Am J Hypertens*. 2012;25(9):962-968.
96. Muntner P, Whittle J, Lynch AI, Colantonio LD, Simpson LM, Einhorn PT, Levitan EB, Whelton PK, Cushman WC, Louis GT, Davis BR, Oparil S. Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure and Coronary Heart Disease, Stroke, Heart Failure, and Mortality: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2015;163(5):329-38.
97. Rossignol P, Girerd N, Gregory D, Massaro J, Konstam MA, Zannad F. Increased visit-to-visit blood pressure variability is associated with worse cardiovascular outcomes in low ejection fraction heart failure patients: Insights from the HEAAL study. *Int J Cardiol*. 2015;187:183-189.
98. Masugata H, Senda S, Murao K, Inukai M, Hosomi N, Iwado Y, Noma T, Kohno M, Himoto T, Goda F. Visit-to-visit variability in blood pressure over a 1-year period is a marker of left ventricular diastolic dysfunction in treated hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2011;34(7):846-50.
99. Yokota K, Fukuda M, Matsui Y, Hoshide S, Shimada K, Kario K. Impact of visit-to-visit variability of blood pressure on deterioration of renal function in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Hypertens Res*. 2013;36(2):151-157.
100. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The role of blood pressure variability in the development of nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2010;33(11):2442-7.
101. Brickman AM, Reitz C, Luchsinger JA, Manly JJ, Schupf N, Muraskin J, DeCarli C, Brown TR, Mayeux R. Long-term blood pressure fluctuation and cerebrovascular disease in an elderly cohort. *Ann Neurol*. 2010;67(5):564-569.
102. Filomena J, Riba-Llena I, Vinyoles E, Tovar JL, Mundet X, Castañé X, Vilar A, López-Rueda A, Jiménez-Baladó J, Cartanyà A, Montaner J, Delgado P, on behalf of ISSYS Investigators. Short-term blood pressure variability relates to the

presence of subclinical brain small vessel disease in primary hypertension. *Hypertension*. 2015;66(3):634-640.

103. Nagai M, Hoshide S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Visit-to-visit blood pressure variations: new independent determinants for carotid artery measures in the elderly at high risk of cardiovascular disease. *J Am Soc Hypertens*. 2011;5(3):184-192.
104. Stevens SL, Wood S, Koshiaris Cm Law K, Glasziou P, Stevens RJ, McManus RJ. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i4098. doi: 10.1136/bmj.i4098.
105. Perera R, McFadden E, McLellan J, Lung T, Clarke P, Pérez T, Fanshawe T, Dalton A, Farmer A, Glasziou P, Takahashi O, Stevens J, Irwig L, Hirst J, Stevens S, Leslie A, Ohde S, Deshpande G, Urayama K, Shine B, Stevens R. Optimal strategies for monitoring lipid levels in patients at risk or with cardiovascular disease: a systematic review with statistical and cost-effectiveness modelling. *Health Technol Assess*. 2015;19(100):1-401.
106. Eguchi K, Imaizumi Y, Kaihara T, Hoshide S, Kario K. Comparison of valsartan and amlodipine on ambulatory blood pressure variability in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(8):721-724.
107. Webb AJ, Rothwell PM. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke*. 2011;42(10):2860-5.
108. Smith TR, Drozda JP Jr, Vanslette JA, Hoeffken AS, Nicholson RA. Medication class effects on visit-to-visit variability of blood pressure measurements: analysis of electronic health record data in the "real world". *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(9):655-662.
109. Eguchi K. Effects of antihypertensive therapy on blood pressure variability. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(10):75.
110. Nardin C, Rattazzi M, Pauletto P. Blood pressure variability and therapeutic implications in hypertension and cardiovascular diseases. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019;26(5):353-359.

111. Malik EZ, Abdulhadi B, Mezue K, Lerma EV, Rangaswami J. Clinical hypertension: blood pressure variability. *Dis Mon.* 2018;64(1):5-13.
112. Stergiou GS, Parati G, Vlachopoulos C, Achimastos A, Andreadis E, Asmar R, Avolio A, Benetos A, Bilo G, Boubouchairopoulou N, Boutouyrie P, Castiglioni P, de la Sierra A, Dolan E, Head G, Imai Y, Kario K, Kollias A, Kotsis V, Manios E, McManus R, Mengden T, Mihailidou A, Myers M, Niiranen T, Ochoa JE, Ohkubo T, et al. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions - Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens.* 2016;34(9):1665-1677.
113. Messerli FH, Hofstetter L, Rimoldi SF, Rexhaj E, Bangalore S. Risk factor variability and cardiovascular outcome. Risk Factor Variability and Cardiovascular Outcome: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(20):2596-2603.
114. Kim C, Sohn JH, Jang MU, Kim SH, Choi MG, Ryu OH, Lee S, Choi HC. Association between Visit-to-Visit Glucose Variability and Cognitive Function in Aged Type 2 Diabetic Patients: A Cross-Sectional Study. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132118.
115. Li TC, Yang CP, Tseng ST, Li CI, Liu CS, Lin WY, Hwang KL, Yang SY, Chiang JH, Lin CC. Visit-to-Visit Variations in Fasting Plasma Glucose and HbA<sub>1c</sub> Associated With an Increased Risk of Alzheimer Disease: Taiwan Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2017;40(9):1210-1217.
116. Hua J, Qiao Y, Ke C, Shen Y. Higher visit-to-visit total cholesterol variability is associated with lower cognitive function among middle-aged and elderly Chinese men. *Sci Rep.* 2020;10(1):15555. doi:10.1038/s41598-020-72601-7.
117. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(3):143-155.
118. Rosei EA, Chiarini G, Rizzoni D. How important is blood pressure variability? *Eur Heart J Suppl.* 2020;22(Suppl E):E1-E6.

119. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Di Rienzo M, Zanchetti A. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans. *Hypertension*. 1986;8(2):147-53.
120. Conway J, Boon N, Davies C, Jones JV. Neural and humoral mechanisms involved in blood pressure variability. *J Hypertens*. 1984;2(2):203-208.
121. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, et al; European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359-66.
122. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041.
123. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension*. 2006;47(2):149-54.
124. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Repaci S, Guerrieri M, Andreani F, Garofoli M, Reboldi G. Prognostic value of circadian blood pressure changes in relation to differing measures of day and night. *J Am Soc Hypertens*. 2008;2(2):88-96.
125. Fagard RH. Dipping pattern of nocturnal blood pressure in patients with hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7(6):599-605.
126. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Satoh H, Hisamichi S. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens*. 1997;10(11):1201-1207.

127. Bilo G, Grillo A, Guida V, Parati G. Morning blood pressure surge: pathophysiology, clinical relevance and therapeutic aspects. *Integr Blood Press Control*. 2018;11:47-56.
128. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA; International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 2007;370(9594):1219-1229.
129. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension*. 2011;57(1):3-10.
130. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51(1):55-61.
131. Kotsis V, Stabouli S, Karafillis I, Papakatsika S, Rizos Z, Miyakis S, Goulopoulou S, Parati G, Nilsson P. Arterial stiffness and 24 h ambulatory blood pressure monitoring in young healthy volunteers: the early vascular ageing Aristotle University Thessaloniki Study (EVA-ARIS Study). *Atherosclerosis*. 2011;219(1):194-199.
132. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Blood pressure variability: assessment, predictive value, and potential as a therapeutic target. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(4):537.
133. Hoshida S. Clinical implication of visit-to-visit blood pressure variability. *Hypertens Res*. 2018;41(12):993-999.
134. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, Poulter NR, Sever PS, ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):469-480.

135. Muntner P, Joyce C, Levitan EB, Holt E, Shimbo D, Webber LS, Oparil S, Re R, Krousel-Wood M. Reproducibility of visit-to-visit variability of blood pressure measured as part of routine clinical care. *J Hypertens*. 2011;29(12):2332-2338.
136. Parati G, Bilo G. Calcium antagonist added to angiotensin receptor blocker: a recipe for reducing blood pressure variability?: evidence from day-by-day home blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2012;59(6):1091–1093.
137. Sega R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A, Mancia G. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens*. 1998;16(11):1585–92.
138. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Massetti L, Panci G, Lumachi C, Giglio A, Bilo G, Caldara G, Lonati L, Orlandini S, Maracchi G, Mancia G, Gensini GF, Parati G. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension*. 2006;47(2):155–161.
139. Cho MC. Clinical significance and therapeutic implication of nocturnal hypertension: relationship between nighttime blood pressure and quality of sleep. *Korean Circ J*. 2019;49(9):818-828.
140. Clement DL, Mussche MM, Vanhoutte G, Pannier R. Is blood pressure variability related to activity of the sympathetic system? *Clin Sci (Lond)*. 1979;57(Suppl 5):217s-219s.
141. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pornidossi G, Bertinieri G, Grassi G, Zanchetti A. Blood pressure variability in man: its relation to high blood pressure, age and baroreflex sensitivity. *Clin Sci (Lond)*. 1980;59(Suppl 6):401s-404s.
142. Parati G, Rizzoni D. Assessing the prognostic relevance of blood pressure variability: discrepant information from different indices. *J Hypertens*. 2005;23(3):483-486.
143. Mena L, Pintos S, Queipo NV, Aizpurúa JA, Maestre G, Sulbarán T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens*. 2005;23(3):505-511.

144. Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K, Caldara G, Marotani A, Kawecka-Jaszcz K, Mancia G, Parati G. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. *J Hypertens*. 2007;25(10):2058-2066.
145. Asayama K, Schutte R, Li Y, Hansen TW, Staessen JA. Blood pressure variability in risk stratification: what does it add? *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014;41(1):1-8.
146. Yano Y. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability-What is the current challenge? *Am J Hypertens*. 2017;30(2):112-114.
147. Mena LJ, Felix VG, Melgarejo JD, Maestre GE. 24-hour blood pressure variability assessed by average real variability: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e006895. doi:10.1161/JAHA.117.006895.
148. Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability: clinical relevance and application. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(7):1133-1137.
149. Ma Y, Tully PJ, Hofman A, Tzourio C. Blood pressure variability and dementia: a state-of-the-art review. *Am J Hypertens*. 2020;33(12):1059-1066.
150. Hansen TW, Thijs L, Yi L, Boggia J, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Richart T, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Imai Y, Wang J, Ibsen H, O'Brien E, Staessen JA; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension*. 2010;55(4):1049-57.
151. Mancina G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, Grassi G, Sega R. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension*. 2007;49(6):1265-1270.
152. Schillaci G, Bilo G, Pucci G, Laurent S, Macquin-Mavier I, Boutouyrie P, Battista F, Settini L, Desamericq G, Dolbeau G, Faini A, Salvi P, Mannarino E, Parati G. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery

stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. *Hypertension*. 2012;60(2):369-377.

153. Altavilla R, Altamura C, Palazzo P, Buratti L, Silvestrini M, Vernieri F. Emerging risk factors for dementia: the role of blood pressure variability. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2016;15(6):672-677.
154. Yamaguchi Y, Wada M, Sato H, Nagasawa H, Koyama S, Takahashi Y, Kawanami T, Kato T. Impact of ambulatory blood pressure variability on cerebral small vessel disease progression and cognitive decline in community-based elderly Japanese. *Am J Hypertens*. 2014;27(10):1257-1267.
155. McDonald C, Pearce MS, Kerr SR, Newton JL. Blood pressure variability and cognitive decline in older people: a 5-year longitudinal study. *J Hypertens*. 2017;35(1):140-147.
156. Haring B, Liu J, Salmoirago-Blotcher E, Hayden KM, Sarto G, Roussouw J, Kuller LH, Rapp SR, Wassertheil-Smoller S. Blood pressure variability and brain morphology in elderly women without cardiovascular disease. *Neurology* 2019;92(12):e1284-e1297.
157. Yano Y, Ning H, Allen N, Reis JP, Launer LJ, Liu K, Yaffe K, Greenland P, Lloyd-Jones DM. Long-term blood pressure variability throughout young adulthood and cognitive function in midlife: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Hypertension*. 2014;64(5):983-988.
158. Sabayan B, Wijsman LW, Foster-Dingley JC, Stott DJ, Ford I, Buckley BM, Sattar N, Jukema JW, van Osch MJ, van der Grond J, van Buchem MA, Westendorp RG, de Craen AJ, Mooijaart SP. Association of visit to-visit variability in blood pressure with cognitive function in old age: prospective cohort study. *BMJ*. 2013;347(8):f4600.
159. Alperovitch A, Blachier M, Soumare A, Ritchie K, Dartigues JF, Richard-Harston S, Tzourio C. Blood pressure variability and risk of dementia in an elderly cohort, the Three-City Study. *Alzheimers Dement*. 2014;10(5 Suppl):S330-337.
160. Ma Y, Wolters FJ, Chibnik LB, Licher S, Ikram MA, Hofman A, Ikram MK. Variation in blood pressure and long-term risk of dementia: a population-based cohort study. *PLoS medicine*. 2019;16(11):e1002933. doi:10.1371/journal.pmed.1002933.

161. Pase MP, Beiser A, Himali JJ, Tsao C, Satizabal CL, Vasani RS, Seshadri S, Mitchell GF. Aortic Stiffness and the Risk of Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Stroke*. 2016;47(9):2256-2261.
162. Espeland MA, Newman AB, Sink K, Gill TM, King AC, Miller ME, Guralnik J, Katula J, Church T, Manini T, Reid KF, McDermott MM; LIFE Study Group. Associations between ankle-brachial index and Cognitive Function: Results from the lifestyle interventions and independence for elders trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(8):682-689.
163. Sibley IJ, Nation DA, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Long-Term Blood Pressure Variability Across the Clinical and Biomarker Spectrum of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2020;77(4):1655-1669.
164. Guo H, Tabara Y, Igase M, Yamamoto M, Ochi N, Kido T, Uetani E, Taguchi K, Miki T, Kohara K. Abnormal nocturnal blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: the J-SHIPP study. *Hypertens Res*. 2020;33(1):32-36.
165. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*. 1998;31(3):780-786.
166. Ohya Y, Ohtsubo T, Tsuchihashi T, Eto K, Sadanaga T, Nagao T, Abe I, Fujishima M. Altered diurnal variation of blood pressure in elderly subjects with decreased activity of daily living and impaired cognitive function. *Hypertens Res*. 2001;24(6):656-661.
167. Conway KS, Forbang N, Beben T, Criqui MH, Ix JH, Rifkin DE. Relationship Between 24-Hour Ambulatory Blood Pressure and Cognitive Function in Community-Living Older Adults: The UCSD Ambulatory Blood Pressure Study. *Am J Hypertens*. 2015;28(12):1444-52.
168. Komori T, Eguchi K, Saito T, Nishimura Y, Hoshida S, Kario K. Riser Blood Pressure Pattern Is Associated With Mild Cognitive Impairment in Heart Failure Patients. *Am J Hypertens*. 2016;29(2):194-201.
169. Yano Y, Inokuchi T, Hoshida S, Kanemaru Y, Shimada K, Kario K. Association of poor physical function and cognitive dysfunction with high nocturnal blood

pressure level in treated elderly hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2011;24(3):285-91.

170. Sierra C, Salamero M, Domenech M, Camafort M, Coca A. Circadian blood pressure pattern and cognitive function in middle-aged essential hypertensive patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(2):157-158.
171. Nagai M, Hoshide S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. *J Hypertens*. 2008;26(8):1636-1641.
172. Paganini-Hill A, Bryant N, Corrada MM, Greenia DE, Fletcher E, Singh B, Fiorioli D, Kawas CH, Fisher MJ. Blood pressure circadian variation, cognition and brain imaging in 90+ year-olds. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:54.
173. Axelsson J, Reinprecht F, Siennicki-Lantz A, Elmståhl S. Lower cognitive performance in 81-year-old men with greater nocturnal blood pressure dipping. *Int J Gen Med*. 2008;1:69-75.
174. Van Boxtel MPJ, Henskens LHG, Kroon AA, Hofman PAM, Gronenschild EHBM, Jolles J, de Leeuw PW. Ambulatory blood pressure, asymptomatic cerebrovascular damage and cognitive function in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2006;20(1):5-13.
175. Cicconetti, P, Ciotti V, Tafaro L, Priami C, Chiarotti F, Costarella M, Piccirillo G, Cacciafesta M. Event-related brain potentials in elderly dippers and nondippers with recently diagnosed hypertension. *Hypertens Res*. 2004;27(8):581-588.
176. van Boxtel MP, Gaillard C, Houx PJ, Buntinx F, de Leeuw PW, Jolles J. Is nondipping in 24 h ambulatory blood pressure related to cognitive dysfunction? *J Hypertens*. 1998;16(10):1425-32.
177. Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati C. Dippers versus non-dippers. *J Hypertens Suppl*. 1991;9(8):S42-44.
178. Kario K, Hoshide S, Chia YC, Buranakitjaroen P, Siddique S, Shin J, Turana Y, Park S, Tsoi K, Chen CH, Cheng HM, Fujiwara T, Li Y, Huynh VM, Nagai M, Nailes J, Sison J, Soenarta AA, Sogunuru GP, Sukonthasarn A, Tay JC, Teo BW, Verma N, Wang TD, Zhang Y, Wang JG. Guidance on ambulatory blood pressure

monitoring: A statement from the HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020. doi:10.1111/jch.14128.

179. Kim JE, Shin JS, Jeong JH, Choi KG, Park KD, Kim S. Relationships between 24-hour blood pressures, subcortical ischemic lesions and cognitive impairment. *J Clin Neurol*. 2009;5(3):139-145.
180. Mergeani AC, Antochi F, Rusu O, Ciobotaru A, Coclitu C, Bajenaru OA. Correlations of Cognitive Impairment with Circadian Blood Pressure Pattern and Intima-Media Thickness in Hypertensive Patients. *Maedica (Bucur)*. 2015;10(4):325-330.
181. Kario K, Shimada K, Pickering TG. Abnormal nocturnal blood pressure falls in elderly hypertension: clinical significance and determinants. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;41 Suppl 1:S61-66.
182. Mossello E, Pieraccioni MC, Zanieri S, Fedeli A, Belladonna M, Nesti N, Marchionni N, Masotti G, Ungar A. Ambulatory blood pressure monitoring in older nursing home residents: diagnostic and prognostic role. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(8):760.e1-5.
183. Fujiwara T, Hoshida S, Kanegae H, Eguchi K, Kario K. Exaggerated blood pressure variability is associated with memory impairment in very elderly patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(4):637-644.
184. Cho N, Hoshida S, Nishizawa M, Fujiwara T, Kario K. Relationship Between Blood Pressure Variability and Cognitive Function in Elderly Patients with Good Blood Pressure Control. *Am J Hypertens*. 2018;31(3):293-298.
185. Sakakura K, Ishikawa J, Okuno M, Shimada K, Kario K. Exaggerated ambulatory blood pressure variability is associated with cognitive dysfunction in the very elderly and quality of life in the younger elderly. *Am J Hypertens*. 2007;20(7):720-7.
186. Yıldırım E, Ermis E, Allahverdiyev S, Ucar H, Yavuzer S, Yavuzer H, Cengiz M. Relationship between blood pressure variability and cognitive function in geriatric hypertensive patients with well-controlled blood pressure. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(1):93-98.

187. Yamaguchi Y, Wada M, Sato H, Nagasawa H, Koyama S, Takahashi Y, Kawanami T, Kato T. Impact of ambulatory blood pressure variability on cerebral small vessel disease progression and cognitive decline in community-based elderly Japanese. *Am J Hypertens*. 2014 Oct;27(10):1257-1267.
188. Kanemaru A, Kanemaru K, Kuwajima I. The effects of short-term blood pressure variability and nighttime blood pressure levels on cognitive function. *Hypertens Res*. 2001;24(1):19-24.
189. Goldstein IB, Shapiro D, La Rue A, Guthrie D. Relationship between 24-Hour Ambulatory Blood Pressure and Cognitive Function in Healthy Elderly People. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 1998;5(3):215-24.
190. Kupferman JC, Batsky DL, Samuels J, Adams HR, Hooper SR, Wang H, Lande MB. Ambulatory blood pressure monitoring and neurocognitive function in children with primary hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(10):1765-1771.
191. McDonald C, Pearce MS, Kerr SR, Newton JL. Blood pressure variability and cognitive decline in older people: a 5-year longitudinal study. *J Hypertens*. 2017;35(1):140-147.
192. Nagai M, Hoshide S, Dote K, Kario K. Visit-to-visit blood pressure variability and dementia. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15(Suppl1):26-33.
193. Nagai M, Hoshide S, Nishikawa M, Masahisa S, Kario K. Visit-to-visit blood pressure variability in the elderly: associations with cognitive impairment and carotid artery remodeling. *Atherosclerosis*. 2014;233(1):19-26.
194. Sabayan B, Wijnsman LW, Foster-Dingley JC, Stott DJ, Ford I, Buckley BM, Sattar N, Jukema JW, van Osch MJ, van der Grond J, van Buchem MA, Westendorp RG, de Craen AJ, Mooijaart SP. Association of visit-to-visit variability in blood pressure with cognitive function in old age: prospective cohort study. *BMJ*. 2013;347:f4600.
195. Lattanzi S, Luzzi S, Provinciali L, Silvestrini M. Blood pressure variability predicts cognitive decline in Alzheimer's disease patients. *Neurobiol Aging*. 2014;35(10):2282-2287.
196. Yano Y, Griswold M, Wang W, Greenland P, Lloyd-Jones DM, Heiss G, Gottesman RF, Mosley TH. Long-Term Blood Pressure Level and Variability From Midlife to Later Life and Subsequent Cognitive Change: The ARIC Neurocognitive Study. *J Am Heart Assoc*. 2018;;7(15):e009578.

197. Ma Y, Wolters FJ, Chibnik LB, Licher S, Ikram MA, Hofman A, Ikram MK. Variation in blood pressure and long-term risk of dementia: A population-based cohort study. *PLoS Med.* 2019;16(11):e1002933.
198. Rouch L, Cestac P, Sallerin B, Piccoli M, Benattar-Zibi L, Bertin P, Berrut G, Corruble E, Derumeaux G, Falissard B, Forette F, Pasquier F, Pinget M, Ourabah R, Danchin N, Hanon O, Vidal JS; S.AGES investigators. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability Is Associated With Cognitive Decline and Incident Dementia: The S.AGES Cohort. *Hypertension.* 2020;76(4):1280-1288.
199. Epstein NU, Lane KA, Farlow MR, Risacher SL, Saykin AJ, Gao S; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cognitive dysfunction and greater visit-to-visit systolic blood pressure variability. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(12):2168-2173.
200. Yoo JE, Shin DW, Han K, Kim D, Lee SP, Jeong SM, Lee J, Kim S. Blood Pressure Variability and the Risk of Dementia: A Nationwide Cohort Study. *Hypertension.* 2020;75(4):982-990.
201. van Middelaar T, van Dalen JW, van Gool WA, van den Born BH, van Vught LA, Moll van Charante EP, Richard E. Visit-To-Visit Blood Pressure Variability and the Risk of Dementia in Older People. *J Alzheimers Dis.* 2018;62(2):727-735.
202. Alperovitch A, Blachier M, Soumaré A, Ritchie K, Dartigues JF, Richard-Harston S, Tzourio C. Blood pressure variability and risk of dementia in an elderly cohort, the Three-City Study. *Alzheimers Dement.* 2014;10(Suppl5):S330-7.
203. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, Wainford RD, Williams B, Schutte AE. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens.* 2020;38(6):982-1004.
204. de Heus RAA, Olde Rikkert MGM, Tully PJ, Lawlor BA, Claassen JAHR; NILVAD Study Group. Blood Pressure Variability and Progression of Clinical Alzheimer Disease. *Hypertension.* 2019;74(5):1172-1180.
205. Qin B, Viera AJ, Muntner P, Plassman BL, Edwards LJ, Adair LS, Popkin BM, Mendez MA. Visit-to-Visit Variability in Blood Pressure Is Related to Late-Life Cognitive Decline. *Hypertension.* 2016;68(1):106-13.

206. Böhm M, Schumacher H, Leong D, Mancia G, Unger T, Schmieder R, Custodis F, Diener HC, Laufs U, Lonn E, Sliwa K, Teo K, Fagard R, Redon J, Sleight P, Anderson C, O'Donnell M, Yusuf S. Systolic blood pressure variation and mean heart rate is associated with cognitive dysfunction in patients with high cardiovascular risk. *Hypertension*. 2015;65(3):651-61.
207. Lattanzi S, Luzzi S, Provinciali L, Silvestrini M. Blood pressure variability in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: the effect on the rate of cognitive decline. *J Alzheimers Dis*. 2015;45(2):387-94.
208. Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, Au R, Kase CS, Kelly-Hayes M, Wolf PA. Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 2004;35(6):1264-1268.
209. Ma Y, Song A, Viswanathan A, Blacker D, Vernooij MW, Hofman A, Papatheodorou S. Blood pressure variability and cerebral vessel disease: a systematic review and meta-analysis of population-based cohorts. *Stroke*. 2020;51(1):82-89.
210. Tully PJ, Yano Y, Launer LJ, Kario K, Nagai M, Mooijaart SP, Claassen JAHR, Lattanzi S, Vincent AD, Tzourio C, Variability in Blood Pressure and Brain Health Consortium; Association Between Blood Pressure Variability and Cerebral Small-Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(1):e013841.
211. Chokesuwattanaskul A, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Vallabhajosyula S, Bathini T, Mao MA, Cato LD, Chokesuwattanaskul R. Impact of Circadian Blood Pressure Pattern on Silent Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(12):e016299.
212. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertens*. 1996;27(1):130-135.
213. Jiménez-Balado J, Riba-Llena I, Abril O, Garde E, Penalba A, Ostos E, Maisterra O, Montaner J, Noviembre M, Mundet X, Ventura O, Pizarro J, Delgado P. Cognitive Impact of Cerebral Small Vessel Disease Changes in Patients With Hypertension. *Hypertension*. 2019;73(2):342-349.

214. Uiterwijk R, Staals J, Huijts M, de Leeuw PW, Kroon AA, van Oostenbrugge RJ. MRI progression of cerebral small vessel disease and cognitive decline in patients with hypertension. *J Hypertens*. 2017;35(6):1263-1270.
215. Debette S, Bombois S, Bruandet A, Delbeuck X, Lepoittevin S, Delmaire C, Leys D, Pasquier F. Subcortical hyperintensities are associated with cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Stroke*. 2007;38(11):2924-2930.
216. Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol*. 2010;120(3):287-96.
217. Garcia-Alloza M, Gregory J, Kuchibhotla KV, Fine S, Wei Y, Ayata C, Frosch MP, Greenberg SM, Bacskai BJ. Cerebrovascular lesions induce transient  $\beta$ -amyloid deposition. *Brain*. 2011;134(Pt 12):3697-707.
218. Iadecola C, Gottesman R. Cerebrovascular alterations in Alzheimer's disease: incidental or pathogenic? *Circ Res*. 2018;123(4): 406–408.
219. Cai Z, Liu Z, Xiao M, Wang C, Tian F. Chronic Cerebral Hypoperfusion Promotes Amyloid-Beta Pathogenesis via Activating  $\beta/\gamma$ -Secretases. *Neurochem Res*. 2017;42(12):3446-3455.
220. Li L, Zhang X, Yang D, Luo G, Chen S, Le W. Hypoxia increases A $\beta$  generation by altering beta- and gamma-cleavage of APP. *Neurobiol Aging*. 2009;30(7):1091-8.
221. Zlokovic B. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(12):723-38.
222. Goldstein IB, Bartzokis G, Guthrie D, Shapiro D. Ambulatory blood pressure and the brain: a 5-year follow-up. *Neurology*. 2005;64(11):1846-1852.
223. Havlik RJ, Foley DJ, Sayer B, Masaki K, White L, Launer LJ. Variability in midlife systolic blood pressure is related to late-life brain white matter lesions: the Honolulu-Asia Aging study. *Stroke*. 2002;33(1):26-30.
224. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, Kuiper M, Steinling M, Wolters EC, Valk J. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and

- neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(10):967-972.
225. Scheltens P, Launer LJ, Barkhof F, Weinstein HC, van Gool VA. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. *J Neurol*. 1995;242(9):557-560.
226. McNeil CJ, Myint PK, Sandu AL, Potter JF, Staff R, Whalley LJ, Murray AD. Increased diastolic blood pressure is associated with MRI biomarkers of dementia-related brain pathology in normative ageing. *Age Ageing*. 2018;47(1):95-100.
227. Yano Y, Reis JP, Levine DA, Bryan RN, Viera AJ, Shimbo D, Tedla YG, Allen NB, Schreiner PJ, Bancks MP, Sidney S, Pletcher MJ, Liu K, Greenland P, Lloyd-Jones DM, Launer LJ. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability in Young Adulthood and Hippocampal Volume and Integrity at Middle Age: The CARDIA Study (Coronary Artery Risk Development in Young Adults). *Hypertension*. 2017;70(6):1091-1098.
228. Li H, Sun D, Lu D, Zhang J, Zeng J. Low Hippocampal Dentate Gyrus Volume Associated with Hypertension-Related Cognitive Impairment. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2020;35:1533317520949782. doi:10.1177/1533317520949782.
229. Boa Sorte Silva NC, Gill DP, Nagamatsu LS, Owen AM, Petrella RJ. Systolic blood pressure dipping may be associated with mobility impairment and brain volume in community-dwelling older adults: An exploratory study. *Exp Gerontol*. 2020;141:111100. doi:10.1016/j.exger.2020.111100.
230. Forte G, Casagrande M. Effects of blood pressure on cognitive performance in aging: a systematic review. *Brain Sci*. 2020;10(12):919. doi:10.3390/brainsci10120919.
231. Scheeren TWL, Saugel B. Journal of clinical monitoring and computing 2016 end of year summary: monitoring cerebral oxygenation and autoregulation. *J Clin Monit Comput*. 2017;31(2):241-246.
232. Lattanzi S, Vernieri F, Silvestrini M. Blood pressure variability and neurocognitive functioning. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(4):645-647.

233. Wolters FJ, Zonneveld HI, Hofman A, van der Lugt A, Koudstaal PJ, Vernooij MW, Ikram MA; Heart-Brain Connection Collaborative Research Group. Cerebral Perfusion and the Risk of Dementia: A Population-Based Study. *Circulation*. 2017;136(8):719-728.
234. Benedictus MR, Leeuwis AE, Binnewijzend MA, Kuijter JP, Scheltens P, Barkhof F, van der Flier WM, Prins ND. Lower cerebral blood flow is associated with faster cognitive decline in Alzheimer's disease. *Eur Radiol*. 2017;27(3):1169-1175.
235. McKenzie JA, Spielman LJ, Pointer CB, Lowry JR, Bajwa E, Lee CW, Klegeris A. Neuroinflammation as a common mechanism associated with the modifiable risk factors for Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Curr Aging Sci*. 2017;10(3):158-176.
236. Diaz KM, Veerabhadrapa P, Kashem MA, Thakkar SR, Fearheller DL, Sturgeon KM, Ling C, Williamson ST, Kretzschmar J, Lee H, Grimm H, Babbitt DM, Vin C, Fan X, Crabbe DL, Brown MD. Visit-to-visit and 24-h blood pressure variability: association with endothelial and smooth muscle function in African Americans. *J Human Hypertens*. 2013;27(11):671-677.
237. Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, Hashimoto M, Sudoh N, Yoshizumi M, Ouchi Y. Reduced endothelial vasomotor function and enhanced neointimal formation after vascular injury in a rat model of blood pressure lability. *Hypertension*. 2003;26(12):991-998.
238. Shimbo D, Shea S, McClelland RL, Viera AJ, Mann D, Newman J, Lima J, Polak FJ, Psaty BM, Muntner P. Associations of aortic distensibility and arterial elasticity with long-term visit-to-visit blood pressure variability: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Hypertens*. 2013;26(7):896-902.
239. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-605.
240. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:544302. doi:10.3389/fcvm.2020.544302.

241. Riba-Llena I, Jiménez-Balado J, Castañé X, Girona A, López-Rueda A, Mundet X, Jarca CI, Álvarez-Sabin J, Montaner J, Delgado P. Arterial Stiffness Is Associated With Basal Ganglia Enlarged Perivascular Spaces and Cerebral Small Vessel Disease Load. *Stroke*. 2018;49(5):1279-1281.
242. Hanon O, Haulon S, Lenoir H. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss. *Stroke* 2005;36(10):2193-2197.
243. Riba-Llena I, Jarca CI, Mundet X, Tovar JL, Orfila F, Lopez-Rueda A, et al. Investigating silent strokes in hypertensives: a magnetic resonance imaging study (ISSYS): rationale and protocol design. *BMC neurology*. 2013;13:130.
244. O'Brien E, Petrie J, Littler W, et al. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of automated and semi-automated blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems. *J Hypertens*. 1990;8(7):607-619.
245. Jurica PL, Leitten CL; Mattis, S. Dementia Rating Scale-2 professional manual. Lutz, Florida, USA: Psychological Assessment Resources Inc.; 2001.
246. Riba-Llena I, Nafría C, Giralt D, Fernández-Cortiñas I, Jarca CI, Mundet X, Tovar JL, Orfila F, Castañé X, Álvarez-Sabín J, Maisterra O, Montaner J, Delgado P. Dementia Rating Scale-2 normative data for middle-and older-aged Castilian speaking Spaniards. *Clin Neuropsychol*. 2016;30(suppl1):1443-1456.
247. Bohm P, Pena-Casanova J, Aguilar M, Hernandez G, Sol JM, Blesa R. Clinical validity and utility of the interview for deterioration of daily living in dementia for Spanish-speaking communities NORMACODEM Group. *Int Psychogeriatr* 1998;10: 261–270.
248. Conde V, Escriba JA, Izquierdo JA. Statistical evaluation and Castilian adaptation of the self applied scale for Zung Depression. *Arch Neurobiol (Madr)* 1970;33: 185–206.
249. Riba I, Jarca CI, Mundet X, Tovar JL, Orfila F, Nafría C, Raga A, Girona A, Fernández-Lara P, Castañé X, Alvarez Sabin J, Fernández Cortiñas I, Maisterra O, Montaner J, Delgado P. Cognitive assessment protocol design in the ISSYS

- (Investigating Silent Strokes in hYpertensives: a magnetic resonance imaging Study). *J Neurol Sci.* 2012;15;322(1-2):79-81.
250. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Backman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: Report of the international working group on mild cognitive impairment. *J Intern Med.* 2004;256(3):240-246.
251. Weschler D. WAIS-III/WMS-III technical manual. San Antonio, USA: The Psychological Corporation; 1997.
252. Peña-Casanova J, Quinones-Ubeda S, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, Molinuevo JL, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. *Arch Clin Neuropsychol* 2009;24:321–41.
253. Peña-Casanova J, Quinones-Ubeda S, Gramunt-Fombuena N, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Arch Clin Neuropsychol* 2009;24:395–411.
254. Peña-Casanova J, Quinones-Ubeda S, Gramunt-Fombuena N, Quintana M, Aguilar M, Molinuevo JL, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Stroop color–word interference test and the Tower of London-Drexel. *Arch Clin Neuropsychol* 2009;24:413–29.
255. Peña Casanova J. Test Barcelona. Barcelona: Masson SA; 1990
256. Zhou B, Li C, Shou J, Zhang Y, Wen C, Zeng C. The cumulative blood pressure load and target organ damage in patients with essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2020;22(6):981-990.
257. Velickaite V, Ferreira D, Cavallin L, Lind L, Ahlström H, Kilander L, Westman E, Larsson EM. Medial temporal lobe atrophy ratings in a large 75-year-old population-based cohort: gender-corrected and education-corrected normative data. *Eur Radiol.* 2018;28(4):1739-1747.

258. van de Pool LA, Hensen A, Barkhof F, Gertz HJ, Scheltens P, van der Flier WM. Hippocampal atrophy in Alzheimer disease: age matters. *Neurology*. 2006;66(2):236-238.
259. Vanhoenacker AS, Sneyers B, De Keyzer F, Heye S, Demaerel P. Evaluation and clinical correlation of practical cut-offs for visual rating scales of atrophy: normal aging versus mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Belg*. 2017;117(3):661-669.
260. Prins ND, van Straaten EC, van Dijk EJ, Simoni M, van Schijndel RA, Vrooman HA, Koudstaal PJ, Scheltens P, Breteler MM, Barkhof F. Measuring progression of cerebral white matter lesions on mri: Visual rating and volumetrics. *Neurology*. 2004;62:1533-1539.
261. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol*. 2016;15(5):455-532.
262. WHO. First WHO ministerial conference on global action against dementia: meeting report. Geneva: World Health Organization; 2015.
263. Fessel J. Prevention of Alzheimer's disease by treating mild cognitive impairment with combinations chosen from eight available drugs. *Alzheimers Dement (NY)*. 2019;16;5:780-788.

## **11. APÉNDICE**

## **Apéndice A.** Estudios que asocian HTA y deterioro cognitivo.

ESTUDIO	NÚMERO DE PARTICIPANTES	EDAD MEDIA (desviación estándar)*	PAS (desviación estándar)*	PAD (desviación estándar)*	DOMINIOS COGNITIVOS EVALUADOS	AÑOS DE SEGUIMIENTO	ASOCIACIÓN CON DETERIORO COGNITIVO
<b>EDADES MEDIAS DE LA VIDA (40-65 AÑOS)</b>							
<b>ESTUDIOS TRANSVERSALES</b>							
Knetch et al <sup>49</sup>	377	64.0 (6.6)	144.0 (18.8)	85.0 (10.8)	Cognición global: suma de puntuaciones de diferentes dominios (memoria, atención, lenguaje, funciones ejecutivas y visuoespaciales)	NA	En el grupo de menores de 60 años, correlación negativa entre PAS y cognición global
Shang et al <sup>50</sup>	1799	55.5 (9.9)	131.7 (18.4)	81.9 (10.2)	MMSE	NA	En el grupo de 40-60 a, PAS, PAD y PA media se asoció con peores puntuaciones
Gupta et al <sup>51</sup>	85	52.0 (7.5)	137.4 (27.2)	89.7 (18.3)	MMSE y batería neuropsicológica con cognición global como suma de los dominios atención, funciones ejecutivas, memoria y funciones visuoespaciales	NA	PAS correlacionó negativamente con atención y f. visuoespaciales PAD con cognición global, f. ejecutivas y memoria
Cerhan et al <sup>52</sup>	13913	45-69	HTA definida como PAS ≥ 160	HTA definida como PAD ≥ 95	Memoria y funciones ejecutivas	NA	HTA se asoció a peor memoria y f. ejecutivas en mujeres
<b>ESTUDIOS LONGITUDINALES</b>							

Launer et al <sup>53</sup>	3735	52.7 (4.7)	HTA definida como PAS $\geq$ 160	HTA definida como PAD $\geq$ 95	Diagnóstico de demencia	28	HTA en edad medias se asoció a riesgo de demencia a largo plazo de 4.8 (2.0-11.0)
Whitmer et al <sup>44</sup>	8845	42	HTA definida como PAS $\geq$ 140	HTA definida como PAD $\geq$ 95	Diagnóstico de demencia	26.7	HTA en edad media se asoció a riesgo de demencia a largo plazo de 1.24 (1.04-1.48)
Sing-Manoux et al <sup>54</sup>	5838	44			Memoria, lenguaje, fluencia verbal y razonamiento	2	PAS y PAD se correlacionaron negativamente con fluencia verbal en hombres y mujeres y memoria en mujeres
Gottesman et al <sup>55</sup>	13476	57.0 (6.0)	HTA definida como PAS $\geq$ 140	HTA definida como PAD $\geq$ 90	Memoria, lenguaje, función ejecutiva y velocidad de procesamiento mental, cognición global	20	HTA en edad media y cifras de PAS en edad media se asocian a peores puntuaciones
Kivipelto, et al <sup>56</sup>	1449	50.6 (6.0)	HTA definida como PAS $\geq$ 140	HTA definida como PAD $\geq$ 95	Diagnóstico de demencia	21	PAS > 140 confería un riesgo de demencia de 1.97 (1.03-3.77)

Knopman et al <sup>57</sup>	10882	56.8 (5.7)	HTA definida como PAS $\geq$ 140	HTA definida como PAD $\geq$ 90	Memoria, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento mental y fluencia verbal	44	HTA en edad media se asociaron a peores puntuaciones de función ejecutiva
Arntzen et al <sup>58</sup>	5033	58.8 en varones 58.2 en mujeres	143.3 (19.3) en varones 141.6 (22.6) en mujeres	No medida	Memoria, atención, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento mental	7	PAS se correlacionó negativamente con memoria en varones y con atención, f ejecutivas y velocidad mental en mujeres
Köhler et al <sup>59</sup>	1805	65.2 (12.1)	HTA definida como PAS $\geq$ 140	HTA definida como PAD $\geq$ 90	Memoria, función ejecutiva y velocidad de procesamiento mental	12	HTA en <65 años, se asoció a peor memoria, f ejecutivas y velocidad de procesamiento mental a largo plazo
<b>EDADES TARDÍAS (MAYORES DE 65 AÑOS)</b>							
<b>ESTUDIOS TRANSVERSALES</b>							
Obiesan et al <sup>65</sup>	5724	> 60	HTA definida como PAS $\geq$ 140	HTA definida como PAD $\geq$ 90	Atención, orientación, aprendizaje, memoria y MMSE	NA	En > 70 años, el diagnóstico de HTA y cifras PA elevadas se asoció a peor rendimiento cognitivo
Hannesdottir et al <sup>62</sup>	30 Normotensos	68.3 (8.5)	127.0 (11.3)	74.0 (10.0)	Cognición global, atención, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento	NA	El grupo de HTA sin control rindió peor en f ejecutivas respecto al HTA de
	40 HTA controlados	69.3 (11.3)	152.0 (19.4)	85.0 (11.0)			

	10 HTA no controlados	57.6 (6.1)	167.0 (16.3)	100.0 (6.3)	mental y memoria		buen control y en cognición global, f ejecutivas y velocidad procesamiento mental vs normotensos
Harrington et al <sup>63</sup>	107 Hipertensos	76.0 (4.0)	164.0 (9.0)	89.0 (7.0)	Atención, memoria	NA	Peor rendimiento en todos los tests en HTA respecto a normotensos
	116 Normotensos	76.0 (4.0)	131.0 (10.0)	74.0 (7.0)			
Yeung et al <sup>64</sup>	71 Hipertensos	70.3 (6.5)	136.2 (10.2)	73.3 (8.6)	Cognición global (MMSE), función ejecutiva, velocidad de procesamiento mental, memoria y test de resolución de problemas cotidianos	NA	Las cifras elevadas de PAS y de presión de pulso se relacionaron con peor velocidad mental, f ejecutiva y menor capacidad de resolución problemas
	62 Normotensos	70.2 (6.4)	119.3 (12.8)	71.2 (8.4)			
Kuo et al <sup>66</sup>	70	72.0 (4.0)	134.4 (16.6)	No medida	Memoria, funciones ejecutivas	NA	Cada aumento de 10mmHg en PAS, se asocia a 2.3 veces más riesgo de alteración en f ejecutivas
Morris et al <sup>69</sup>	5816	65-104			Memoria, funciones ejecutivas y MMSE	NA	Asociación no lineal en forma de U invertida entre cifras de PA y puntuación en todos los tests

DiCarlo et al <sup>74</sup>	3134	74.0 (5.6)	HTA definida como PAS ≥ 140	HTA definida como PAD ≥ 90	Diagnóstico de deterioro cognitivo leve y demencia	NA	No hubo asociación entre la presencia de HTA y el diagnóstico de DCL o demencia
<b>ESTUDIOS LONGITUDINALES</b>							
Dregan et al <sup>67</sup>	8780	67	TAS elevada definida si >160		Memoria y función ejecutiva. Cognición global definida como la suma de sus puntuaciones	6	PAS > 160 se asoció a peor cognición global y memoria
André-Petersson et al <sup>68</sup>	24 Normotensos	68	<140	<90	Atención, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento mental, memoria, lenguaje, funciones visuoespaciales	13	HTA grado II predecía peor memoria, f visuoespaciales y cognición global. HTA grado III mostró el menor declinar cognitivo a largo plazo
	73 HTA grado I		140-159	90-99			
	46 HTA g II		169-179	100-109			
	25 HTA g III		≥180	≥110			
Brady et al <sup>75</sup>	357	67			Atención, función ejecutiva, memoria, funciones visuoespaciales	3	Los pacientes HTA mal controlados tuvieron peores puntuaciones en fluencia verbal y memoria
Waldstein et al <sup>70</sup>	847	70.6 (8.5)	138.7 (20.0)	82.0 (10.9)	Atención, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento mental, memoria, lenguaje	11	Asociación no lineal (U invertida). PA en los extremos altos y bajos) presentaban peor rendimiento.
Herbert et al <sup>71</sup>	4284	74.0 (6.4)	139.6 (19.6)	77.3 (11.5)	Funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento mental, memoria, MMSE	6	Relación en forma de U invertida entre PAD y cognición

Bohannon et al <sup>72</sup>	3202	73 (6.3)	143.1 (20.3)	79.2 (11.8)	Cognición global (Cuestionario SPQM)	3	Relación no lineal (U invertida) entre PAS y cognición global
Glynn et al <sup>73</sup>	3809	>65	145.6 (6.2)		Test de cribado de cognición global (SPQM) y de memoria ( <i>East Boston Memory Test</i> )	9	Tanto PAS como PAD presentaron relaciones en forma de U invertida con cognición
Nilsson et al <sup>76</sup>	599	83.5 (2.9)			Cognición global (MMSE)	4	Tanto cifras bajas de PAS como de PAD se asociaron a mayor declive cognitivo. Niveles altos de PAS se asociaron a mejor puntuación en MMSE

El símbolo \* denota que los datos correspondientes a dicha columna no están presentes en todos los estudios. PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; NA, no aplicable; MMSE, *Mini Mental State Examination*; PA, presión arterial; HTA, hipertensión arterial.

## **Apéndice B.** Principales índices de medición de la VPA.

Adaptado de Veloudi<sup>87</sup> y Parati<sup>88</sup> et al.

TIPO DE ÍNDICE DE VPA	FÓRMULA	VPA MEDIDA	CARACTERÍSTICAS
<b>DISPERSIÓN EN TORNO A LA MEDIA</b>			
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	$\sqrt{\frac{\sum(Xi - \bar{X})^2}{n - 1}}$	Corto plazo Medio plazo Largo plazo	Refleja valores de dispersión en torno a la media, pero está correlacionada con la PA media
COEFICIENTE DE VARIACIÓN	$\frac{DS}{\bar{x}} \times 100$		Tiene en cuenta los valores de PA media. Permite comparar VPA entre poblaciones de diferentes PA media.
<i>24 H WEIGHTED STANDARD DEVIATION</i> <sup>1</sup>	$\frac{(DS \text{ día} \times 14) + (DS \text{ noche} \times 6)}{20}$		Elimina la variabilidad introducida por la caída fisiológica nocturna de PA. Para la VPA a corto plazo, es más recomendable que la DS de 24h
VARIABILIDAD INDEPENDIENTE DE LA MEDIA <sup>2</sup>	$\frac{DS}{(PA \text{ media})^x}$		Transformación de la DS que elimina su correlación con PA media. Cálculo difícil que limita su uso rutinario.
<b>SECUENCIA DE MEDIDAS</b>			
<i>AVERAGE REAL VARIABILITY</i>	$\frac{1}{N - 1} \sum_{k=1}^{N-1}  PA_{k+1} - PA_k $	Corto plazo Medio plazo Largo plazo	Considera el orden en el que las determinaciones de PA son obtenidas. Refleja de forma más homogénea la VPA entre las diferentes distribuciones de PA.
<b>ÍNDICES DE INESTABILIDAD</b>			
RANGO	<i>PA máxima – PA mínima</i>	Corto plazo Medio plazo	Fácil cálculo, pero escasa utilidad, solo tiene en cuenta los valores máximos sin tener en consideración los valores intermedios de PA

ÍNDICES DE VPA CIRCADIANA

<p>PATRONES CIRCADIANOS NOCHE/DÍA</p>	$\frac{(PA \text{ media día} - PA \text{ media noche})}{PA \text{ media día}} \times 100$ <p><u>Dipping</u>: Caída de PA noche 10-20% respecto al día  <u>Nondipping</u>: Caída PA nocturna &lt; 10%  <u>Rising</u>: Aumento PA noche respecto al día  <u>Extreme dipping</u>: Caída PA noche &gt; 20% respecto al día</p>	<p>Corto plazo</p>	<p>Estudia exclusivamente la VPA circadiana mediante la MAPA. Patrones <i>nondipping</i> y <i>rising</i> asociados a peor pronóstico respecto al <i>dipping</i>.</p>
---------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<sup>1</sup> indica que solamente se utiliza para la VPA a corto plazo. <sup>2</sup> para el cálculo de este índice el valor de PA media debe elevarse a la potencia X que se obtiene mediante análisis de regresión no lineal, según lo descrito por Rothwell<sup>86,134,145</sup>. DS: desviación estándar. PA: presión arterial.

## **Apéndice C.** Estudios que asocian VPA con cognición.

ESTUDIO	Número de participantes	Sujetos de estudio	Instrumentos de medida de VPA e índices utilizados	Diseño del estudio (años de seguimiento)	Parámetros cognitivos y de neuroimagen evaluados	Resultados
<b>VARIABILIDAD A CORTO PLAZO (MAPA)</b>						
<b>VARIABILIDAD CIRCADIANA</b>						
Guo et al <sup>164</sup>	144	≥50 años, población general sin demencia 38 DCL 106 sanos cognitivamente	MAPA Patrones circadianos	Transversal	Diagnóstico de DCL vs normalidad cognitiva, mediante MCIS	El diagnóstico de DCL fue significativamente más frecuente en los patrones <i>riser</i> (50%), <i>extreme dipper</i> (32%) y <i>non-dipper</i> (30%) respecto al patrón <i>dipper</i> (13.2%)
Kilander et al <sup>165</sup>	999	Varones de 70 años, de la población general sin demencia ni ictus	MAPA Patrones circadianos de PAS	Transversal	MMSE, TMT-A, TMT-B La suma de los 3 tests se usó como puntuación global	Peores puntuaciones cognitivas en patrón <i>non-dipper</i> respecto al patrón <i>dipper</i>
Nagai et al <sup>171</sup>	55	Sujetos ≥ 70 años con HTA no tratada sin demencia ni ictus	MAPA <i>Dipping</i> de PAS y PAD calculado como variable continua	Transversal	MMSE RMN: volumen cerebral total	Volumen cerebral total y puntuaciones de MMSE correlacionadas positivamente con el valor de <i>dipping</i> de la PAS
Kim et al <sup>179</sup>	109	42 demencia vascular 37 DCL vascular 30 controles sanos	MAPA Patrones circadianos*	Transversal	Expl NPS extensa ( <i>Seoul Neuropsychological Screening Battery</i> )	Patrón <i>non-dipper</i> más se asoció a peor puntuación en atención y funciones ejecutivas y fue más frecuente en demencia vascular
Ohya et al <sup>166</sup>	99	Edad de 60 a 101 años, institucionalizados y con AVD alteradas por cualquier causa	MAPA Patrones circadianos de PAS	Transversal	MMSE Índice de Barthel	Patrón <i>riser</i> y <i>non-dipper</i> peores puntuaciones MMSE y Barthel

Paganini-Hill et al <sup>172</sup>	121	Sujetos muy ancianos (>90 años) de la población general	MAPA Patrones circadianos y <i>dipping</i> de PAS y PAD como variable continua	Transversal	Expl NPS extensa MMSE RMN: lesiones sustancia blanca y microsangrados	El rendimiento normal en los tests cognitivos se asoció a un mayor <i>dipping</i> nocturno. Menor <i>dipping</i> en PAS y PAD se asoció a peor rendimiento en memoria, lenguaje y función visuoespacial Patrón <i>riser</i> en PAD se asoció a más lesiones de sustancia blanca y más microsangrados cerebrales
Conway et al <sup>167</sup>	319	Sujetos de la población general Edad media 72 ± 7 años	MAPA <i>Dipping</i> de PAS calculado como variable continua	Transversal	MoCA, TMT, <i>Hopkins Verbal Learning Test</i> (memoria verbal), <i>Boston Naming Test</i> (lenguaje), <i>Digit Symbol Test</i>	<i>Dipping</i> de PAS correlacionó positivamente con mejor puntuación en MoCA y TMT-A y memoria inmediata
Axelsson et al <sup>173</sup>	97	Varones de 81 años, cohorte de sujetos nacidos el mismo año	MAPA Patrones circadianos de PAS y PAD	Transversal	Expl NPS extensa MMSE	Patrón <i>dipper</i> de PAS peor rendimiento cognitivo que <i>non-dipper</i> , en MMSE y habilidad verbal (sinónimos)
Komori et al <sup>168</sup>	444	Sujetos ingresados por insuficiencia cardiaca, sin demencia ni ictus. Edad 68 ± 13 años	MAPA Patrones circadianos de PAS	Transversal	MMSE	Puntuaciones MMSE menores en patrón <i>riser</i> respecto a <i>dipper</i> y <i>non-dipper</i>
Mergeani et al <sup>180</sup>	40	Edad de 47 a 88 años, con HTA y deterioro cognitivo previo	MAPA Patrones circadianos*	Transversal	MMSE MoCA	Respecto al patrón <i>dipper</i> , el <i>riser</i> y <i>non-dipper</i> tuvieron peor puntuación en MMSE y en subescala de orientación de MoCA
Yano et al <sup>169</sup>	148	> 60 años con HTA en tratamiento, sin ictus o cardiopatía isquémica	MAPA <i>Dipping</i> de PAS como variable continua	Transversal	MMSE	<i>Dipping</i> de PAS fue menor en sujetos con peores puntuaciones de MMSE

Van Boxtel et al <sup>174</sup>	86	Edad 40-80 años, hipertensos	MAPA Patrones circadianos de PAS y PAD	Transversal	Expl NPS extensa RMN: lesiones subcorticales sustancia blanca	No asociación patrones circadianos con ninguna función cognitiva (memoria, atención, velocidad mental) ni con lesiones vasculares de la RMN
Cicconeti et al <sup>175</sup>	30	Reciente diagnóstico de HTA sin tratamiento.	MAPA Patrones circadianos de PAS y PAD	Transversal	MMSE	No diferencias entre patrón <i>dipper</i> y <i>non-dipper</i> en las puntuaciones de MMSE
Sierra et al <sup>170</sup>	56	Pacientes con HTA no tratada, edad 54.3 ± 3.1 años	MAPA Patrones circadianos de PAS	Transversal	Test de vocabulario y diseño de bloques de WAIS Test de memoria y orientación de WAIS-r Test de memoria visual de la WMS	Los <i>non-dipper</i> tuvieron puntuaciones inferiores en memoria visual que los <i>dipper</i>
<b>VARIABILIDAD NO CIRCADIANA</b>						
Kanemaru et al. <sup>188</sup>	88	Sujetos con HTA, sin ictus. Edad 71 ± 9 años	MAPA DS de la PAS y PAD diurna y nocturna	Transversal	HDSR MMSE RCPM	Los sujetos con DC mostraban mayor DS diurna (PAS y de PAD) y nocturna (PAS) comparado con aquellos con función cognitiva normal
Mossello et al. <sup>182</sup>	100	Pacientes institucionalizados >60 años (edad media 83 ± 10 años), 51% con HTA	MAPA DS de la PAS y PAD diurna, nocturna y de las 24 horas	Transversal	MMSE Índices de dependencia (Barthel) y de morbilidad (Charlson)	Una DS de la PAD nocturna más baja se asoció a mayor morbilidad en el Charlson. No se observaron asociaciones entre DS y MMSE

Fujiwara et al. <sup>183</sup>	497	Sujetos $\geq 80$ años, autónomos no institucionalizados	MAPA DS y CV de las 24 horas y 24h-wSD (de PAS y PAD)	Transversal	Test de memoria visual del MMSE (recuerdo diferido de 3 dibujos 5 minutos después). Los sujetos se clasificaron como DC si recordaban 0-1 y sin DC si recordaban 2-3 dibujos	Todos los índices de la VPA a corto plazo fueron significativamente mayores en los pacientes con DC. Dividiendo la 24h-wSD en cuartiles, el cuartil más alto de PAS presentó mayor riesgo de DC [ <i>Odds ratio</i> 5,79 (1.42-8.72)]
Cho et al. <sup>184</sup>	232	Pacientes con $\geq 1$ FR cardiovascular (tratamiento con antiHTA en el 85.3% y buen control de PA en el 87.1%). Edad media $77.7 \pm 8.3$ a	MAPA 24h-wSD de la PAS	Transversal	MoCA-J (versión japonesa del MoCA)	El cuartil más alto de 24h-wSD se asoció con peor puntuación total del MoCA-J y en los dominios visuejecutivo, abstracción, atención y nominación, tras ajustar por edad y por PA media de 24 horas (que no se asoció a peor rendimiento cognitivo).
Sakakura et al. <sup>185</sup>	202	101 pacientes $\geq 80$ años y 101 pacientes entre 61 y 79 años	MAPA DS PAS diurna	Transversal	MMSE	La DS de la PAS diurna se asoció con el DC medido por MMSE en ambos grupos de edad (especialmente en los $>80$ años).
Conway et al. <sup>167</sup>	319	Sujetos de la población general Edad media $72 \pm 7$ años	MAPA ARV de la PAS	Transversal	MoCA	No encontraron asociación entre VPA medida con ARV y rendimiento cognitivo (MoCA)
Goldstein et al. <sup>189</sup>	148	84 mujeres y 64 varones normotensos. Edad $66.2 \pm 5.8$ años Sin antecedentes de ictus ni DC (MMSE a la entrada en el estudio $\geq 27$ puntos)	MAPA DS de PAS y PAD diurnas y nocturnas	Transversal	Batería de tests cognitivos: <i>Digit Span</i> , <i>ACT</i> , <i>California Verbal Learning Test</i> , <i>TMT</i> , <i>Digit Symbol</i> del WAIS-R y <i>BVRT</i>	Una mayor DS de PAD diurna se asoció a peor rendimiento en atención ( <i>Digit Span Forward</i> y <i>Backward</i> ). Una mayor DS de PAS diurna y de PAD diurna y nocturna a peor memoria a corto plazo y memoria de trabajo ( <i>ACT</i> y <i>BVRT</i> )

Kupferman et al. <sup>190</sup>	150	75 niños de 10-18 años con HTA primaria de recién diagnóstico no tratada, sin trastornos del aprendizaje 75 niños normotensos como controles	MAPA 24h-wSD de PAS y PAD	Transversal	Expl NPS extensa	Ningún índice de 24h-wSD se asoció con una peor puntuación en los tests neurocognitivos
Yildirim et al. <sup>186</sup>	435	> 65 años, con HTA bien controlada y como mínimo 1 fármaco antiHTA, sin demencia ni ictus previo	MAPA 24h-wSD de PAS	Transversal	sMMT (MMSE estandarizado por nivel de educación)	El cuartil superior de 24h-wSD asoció peor puntuación del sMMT La 24h-wSD se relacionó de manera negativa con las puntuaciones de sMMT en análisis de regresión logística
Yamaguchi et al. <sup>187</sup>	210	94 hombres y 116 mujeres de edad media 70.9 ± 0.9 años 71.9% con HTA	MAPA 24h-wSD, ARV, DS y CV de todo el periodo de 24 h de la PAS y de la PAD	Longitudinal (4 años de seguimiento)	MMSE basal y a los 4 años. Declinar cognitivo definido como la disminución ≥1 punto en el MMSE del seguimiento	ARV de la PAS fue un factor predictivo independiente de declinar cognitivo. El tercil más alto de ARV de PAS tuvo mayor incidencia de declinar cognitivo.

McDonald et al. <sup>191</sup>	353	Población general ≥ 65 años	MAPA CV de PAS y de PAD tanto de periodo diurnas y nocturnas	Transversal y longitudinal (5 años de seguimiento)	MMSE CAMCOG El cambio cognitivo a los 5 años se definió como la puntuación basal menos la puntuación en el seguimiento	En el análisis transversal, un mayor CV de la PAS diurna se asoció a peor puntuación en CAMCOG total y sus subtests de memoria y función ejecutiva y un mayor CV de la PAD diurna a peor puntuación del MMSE y en CAMCOG total y función ejecutiva. En el análisis longitudinal, el CV de la PAS diurna se asoció de forma independiente con un mayor declive en las puntuaciones totales de CAMCOG y MMSE. El CV de los valores nocturnos no se asoció con el declinar cognitivo.
--------------------------------	-----	-----------------------------	-----------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### VARIABILIDAD A LARGO PLAZO (VISITA A VISITA)

ESTUDIO	Número de participantes	Sujetos de estudio	Seguimiento de los pacientes Lecturas de PA e intervalo entre ellas	Índices de VPA utilizados	Parámetros cognitivos y de neuroimagen evaluados	Resultados
Epstein et al. <sup>199</sup>	428	Sujetos extraídos de la cohorte observacional ADNI, de 55-90 años, con al menos 6 años de educación, sin demencia	36 meses 6 lecturas de PA (basal, a los 6, 12, 18, 24 y 36 meses)	DS, CV y PA máxima de la PAS y de la PAD	Funcionamiento global (CDR, MMSE y ADAS-COG), función ejecutiva (TMT-B, tests de fluencia del lenguaje), velocidad de procesamiento (DSTRS) y memoria episódica (RAVLT)	Una mayor DS y CV de la PAS se asoció a peor funcionamiento global (ADAS-COG y CDR), peor función ejecutiva y peor memoria episódica (RAVLT). La PA máxima se asoció a peor función ejecutiva y memoria episódica. No hubo asociación con la VPA de la PAD

Rouch et al. <sup>198</sup>	3319	Población general, ≥65 años, sin demencia	3 años Lecturas de PA cada 6 meses.	DS, CV, ARV, VIM, DS residual de la PAS y de la PAD	MMSE Diagnóstico de demencia incidente	DS, CV, VIM de PAS y PAD y ARV de PAD más altas se relacionaron con peor puntuación del MMSE DS, CV, VIM de PAS y PAD se asociaron a mayor riesgo de demencia incidente
Yoo et al. <sup>200</sup>	7844814	Análisis poblacional del Servicio Nacional de Salud de Korea. Sujetos > 40 años sin demencia previa que tenían ≥ 3 evaluaciones médicas con medidas de PA desde 2005 a 2012	8 años Retrospectivo Número de lecturas de PA: mediana 4, rango 3-5	DS, CV, VIM de la PAS y de la PAD	Casos incidentes de demencia y de sus subtipos (EA y demencia vascular)	Todos los índices de VPA de la PAS y de la PAD se asociaron de manera lineal a más riesgo de demencia de cualquier causa y a riesgo de demencia por EA y demencia vascular. Tener VPA elevada en PAS y PAD confería más riesgo que tenerla elevada sólo en PAS o PAD
De Heus et al. <sup>204</sup>	460	Pacientes afectados de EA en fase leve o moderada Edad media: 72.1 ± 8.1 a	7 lecturas de PA (lectura basal y a las 6, 13, 26, 39, 52 y 65 semanas)	DS, CV, VIM de PAS y PAD	ADAS-COG y DAD evaluados al año y año y medio	Mayores DS, CV y VIM de la PAS y de la PAD fueron predictores de mayor progresión en ADAS-COG al año y al año y medio No hubo asociación con la escala DAD
Alpérovitch et al. <sup>202</sup>	6506	≥65 años, población general, sin demencia, no institucionalizados	8 años 3 lecturas de PA (basal, a los 2 y a los 4 años)	CV de la PAS y de la PAD	Diagnóstico de demencia incidente	Un mayor CV de la PAS y PAD se asoció a un mayor riesgo de demencia. El decil superior de CV tuvo un riesgo de demencia de 1.8 (1.2-2.7) para la PAS y de 1.6 (1.1-2.5) para la PAD en comparación con el decil más bajo. La PA media no se asoció a un mayor riesgo de demencia

Nagai et al. <sup>193</sup>	201	≥70 años (edad media 79.9 ± 6.4 años), sin antecedente de ictus y con ≥1 FR vascular	1 año 12 lecturas de PA (1 cada mes)	DS, CV y rango (PA máxima – mínima) de PAS	MMSE GDS Se definió DC como MMSE < 24 puntos y GDS ≥ 3	Elevaciones en CV y rango de la PAS se asociaron con menor puntuación en el MMSE y mayor en GDS, de forma independiente de la PA media.
Lattanzi et al. <sup>195</sup>	240	Pacientes afectados de EA Edad media 76.0 ± 7.4 años	1 año 5 lecturas de PA separadas 3 meses entre ellas	CV de la PAS y de la PAD	MMSE al inicio y a los 12 meses	Elevaciones en el CV de la PAS y de la PAD explicaron el declinar cognitivo medido por MMSE en el análisis de regresión múltiple después de ajustar por factores de confusión
Yano et al. <sup>196</sup>	11408	Población general de 45 a 64 años	4 lecturas de PA (basal y a los 3, 6 y 9 años)	DS, ARV, VIM de la PAS y de la PAD	<i>Delayed Word recall test</i> (aprendizaje verbal y memoria) <i>Digit symbol substitution test</i> (función ejecutiva) <i>Word fluency test</i> (f. ejecutiva y lenguaje)	DS y ARV de la PAS y de la PAD elevados se asociaron a peor cognición global a los 10 años. El declinar cognitivo entre los 10 y 15 años no se asoció a ningún parámetro de VPA pero sí a las PAS y PAD medias
Qin et al. <sup>205</sup>	976	> 55 años, población general	El criterio de inclusión del estudio era tener 3 o 4 lecturas de PA en 6 años	DS, CV, VIM de la PAS y de la PAD	TICS-m ( <i>Telephonic interview for cognitive status-modified</i> ), administrado al menos 2 veces	Los terciles más altos de DS, CV y VIM de la PAS presentaron mayor declinar cognitivo Los resultados fueron similares para DS, CV y VIM de la PAD pero sólo en los sujetos menores de 65 años
Van Midelaar et al. <sup>201</sup>	2305	Sujetos de población general de 70-78 años	Seguimiento medio de 6.4 ± 0.8 años Entre 3 y 5 lecturas bianuales de PA	DS, CV, VIM, ARV y rango de la PAS	MMSE Diagnóstico de demencia incidente	No se encontró asociación entre riesgo de demencia y ningún parámetro de VPA El cuartil superior de CV de la PAS presentó mayor declinar del MMSE respecto al cuartil inferior

Sabayan et al. <sup>194</sup>	5461	>70 años (edad media 75.3 ± 3.3 años) con enfermedad cardiovascular (incluido ictus) o ≥ 1 FR vascular. Sin deterioro cognitivo (MMSE basal ≥24)	Tiempo medio de seguimiento 3.2 años. Lecturas de PA cada 3 meses. En promedio 12.7 lecturas de PA.	DS de la PAS	<i>Stroop colour y Word test</i> (atención y tiempo de reacción) <i>Letter-digit coding test</i> (velocidad de procesamiento) <i>The picture-word learning test</i> (memoria)	DS PAS en el tercil más alto presentó peor puntuación en atención, velocidad de procesamiento y memoria. Todas las asociaciones fueron independientes de la PA media y de la presencia de enfermedad o factores de riesgo CV.
Ma et al. <sup>197</sup>	5273	Sujetos de ≥ 55 años, sin antecedentes de demencia de una cohorte prospectiva observacional ( <i>The Rotterdam study</i> ) Edad media 67.6 ± 8 a.	Mediana de seguimiento de 14.6 (7.9-20.5) años 5 lecturas de PA separadas por una mediana de 4.2 (2.0-4.8) años	VPA de la PAS definida como la diferencia absoluta de la en PAS entre 2 visitas consecutivas dividida por su PAS media	Riesgo de demencia incidente	La VPA de la PAS elevada se asoció a un riesgo incrementado de demencia. El mayor riesgo se observó tanto para los aumentos de PA como para los descensos de PA, sugiriendo que una VPA elevada, más que la dirección de la variación, aumenta el riesgo de demencia.
Böhm et al. <sup>206</sup>	24593	≥ 55 años, sin deterioro cognitivo previo, con enfermedad vascular establecida (coronaria, arteriopatía periférica o cerebrovascular) o DM con lesión de órganos diana	Media de 4.7 años de seguimiento Lecturas de PA cada 6 meses.	CV de PAS	MMSE basal y otro entre 3 y 5.5 años después. Se definió DC como MMSE ≤24 puntos en la última visita y declinar cognitivo como una caída ≥ 5 puntos entre los 2 MMSE	El quintil más alto de CV de la PAS fue predictor de DC y de declinar cognitivo comparado con el quintil inferior.

\* en estos estudios no se especifica si los índices de VPA se calculan a partir de la PAS o la PAD. HTA: hipertensión arterial. PA: presión arterial. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. MAPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial. FR: factor de riesgo. DS: desviación estándar. CV: coeficiente de variación. ARV: *Average real variability*. 24h-wSD: *24-hour standard deviation*. DC: deterioro cognitivo. MMSE: *Minimal State Examination*. GDS: Global deterioration scale. TMT: Trail Making Test. nuclear. Expl NPS: Exploración neuropsicológica. AVD: actividades de la vida diaria. MoCA: *Montreal Cognitive Assessment*. MCIS: *MCI screen*. CAMCOG: *Cambridge Cognitive Examination*. WAIS: *Wechsler Adult Intelligence Scale*. WAIS-r: *Wechsler Adult Intelligence Scale-revised*. WMS:

*Wechsler Memory Scale. HDSR: Hasegawa Dementia Scale Revised. RPCM: Raven's Coloured Progressive Matrices Test. ACT: Auditory Consonant Trigrams. BVRT: Benton visual retention test. CDR: Clinical Dementia Rating. ADAS-COG: Modified Alzheimer's disease assessment scale cognitive component. DSTRS: Digit symbol test raw score. RAVLT: Rey auditory verbal learning test. RMN: Resonancia magnética nuclear. ADNI: Alzheimer's Disease Neurimaging Initiative. EA: enfermedad de Alzheimer. DAD: Disability assessment for dementia.*

