

P

Patrón Circadiano de la Presión Arterial en Relación con la Memoria de Trabajo y Funciones Ejecutivas

**Víctor Espinoza, Martha Berbesi;
Carmen Machado & Elías Chuki**

Unidad de Hipertensión Arterial,
Hospital Universitario de Caracas (UHA-
HUC). Caracas, Venezuela.

Correspondencia: Víctor Espinoza. Unidad de Hipertensión Arterial – Hospital Universitario de Caracas (UHA-HUC). Ciudad Universitaria, Hospital-Sótano 033, Parroquia San Pedro, Distrito Capital, Caracas-Venezuela. Teléfono (+58) (212) 6930916. Correo electrónico: viktorespinoza@gmail.com

Agradecimiento: Se agradece la revisión por parte de la Lic. Bibliotecóloga Yusmary Ascanio.

Resumen

El presente estudio tiene como objetivo general determinar el patrón circadiano de la presión arterial a través de monitoreo ambulatorio (MAPA) y establecer su relación con la memoria de trabajo y funciones ejecutivas en una muestra de pacientes hipertensos controlados. Resulta fundamental el desarrollo de estudios que asocien el patrón circadiano de la presión arterial y el funcionamiento neuropsicológico con el propósito de controlar factores de riesgo. Diseño de campo transversal. Muestreo no probabilístico, 30 pacientes (25-54 años, media 40.20, DS 9.03). Se aplicó MAPA, Índice de Memoria de Trabajo (IMT-WAIS III), Subprueba de Atención-Memoria del Cognistat (AM-C) y Trail Making Test (TMT). El análisis de los datos se hizo con el paquete SPSS 19. Un 53.3% presentó un patrón non dipper, la muestra presenta puntuaciones que corresponden a percentiles bajos con respecto a las tablas normativas. Aunque no se observaron diferencias significativas entre el grupo dipper y non dipper en el IMT-WAIS III, se observó una tendencia que apunta a una ejecución diferenciada, en la que aquellos pacientes non dipper tienen menores puntuaciones en IMT-WAIS III. En este sentido, en AM-C se evidenciaron diferencias significativas intergrupos. Cabe destacar, aunque en funciones ejecutivas (TMT) no hubo diferencias significativas intergrupos, tanto en el TMT-A Como en el TMT-B la mayoría de los pacientes tuvo una ejecución alterada (63.3% y 53.3% respectivamente).

Palabras clave: Memoria de trabajo, funciones ejecutivas, evaluación

neuropsicológica, presión arterial elevada, monitoreo ambulatorio de presión arterial.

Pattern Circadian Blood Pressure in Relation to Working Memory and Executive Functions

Summary

The present study has the overall objective to determine the circadian pattern of blood pressure by ambulatory monitoring (ABPM) and establish its relationship with working memory and executive functions in a sample of controlled hypertensive patients. It's essential the development of studies linking circadian pattern of blood pressure and neuropsychological functioning in order to control risk factors. Cross-sectional field study. Non-probability sampling, 30 patients (25-54 years, mean 40.20, SD 9.03). Was applied ABPM, Working Memory Index (WMI-WAIS III), Cognistat Subtest Attention-Memory (AM-C) and Trail Making Test (TMT). The data analysis was done using SPSS 19 package. 53.3 % of patients had a non dipper pattern, the sample presents scores that correspond to low percentiles according to the set values. Although no significant differences between groups were observed, dipper and non dipper with the WMI-WAIS III. A tendency was observed, in which non dipper patients had lower scores in WMI-WAIS III. In this regard, AM-C intergroup differences were evidenced with the. Notably, although there were no significant intergroup differences concerning to executive functions (TMT), in both the TMT-A and the TMT- B, most of the patients had an impaired performance (63.3 % and 53.3 % respectively).

Keywords: Working memory, executive functions, neuropsychological assessment, high blood pressure, ambulatory blood pressure monitoring.

Introducción

La patología cardiovascular ocupa el primer lugar como causa de muerte entre los venezolanos con un 35.56% de todos los fallecimientos registrados, discriminados en 20.99% para enfermedad cardíaca, 7.68% para enfermedad cerebrovascular y 6.89% para diabetes según el Ministerio del Poder Popular Para la Salud (MPPS, 2012). En este sentido, la Presión Arterial Elevada (PAE) juega un papel fundamental en la etiopatogénesis de la patología cardiovascular debido a que forma parte de un conglomerado más complejo, en el que la afectación clínica de los órganos diana, depende del adecuado control de los factores de riesgo (Calvo et al., 2013; Mancía, et al. 2013; Zanchetti, 2005).

La Hipertensión Arterial (HTA) es considerada un factor de riesgo para deterioro cognitivo, ictus y demencia, dado que los cambios vasculares y metabólicos asociados afectan el flujo sanguíneo cerebral y provocan un impacto en el tejido cerebral, particularmente en la sustancia blanca (Bucur & Madden, 2010; Dunn & Nelson, 2014; Guo, et al. 2010; Jacobs et al. 2013; Jennings et al., 2012; Kennedy & Raz, 2009; Marcus et al., 2011; Sierra, Doménech, Camafort, & Coca, 2012; Vuorinen et al., 2013).

Aunque los tipos más comunes de lesiones cerebrales en pacientes con HTA son las hiperintensidades de la sustancia blanca, son los infartos lacunares (pequeños y profundos), los que resultan de difícil identificación (Dunn & Nelson, 2014; Henskens et al., 2009; Kearney-Schwartz et al., 2009). En efecto, algunos autores consideran que el infarto cerebral silente es la etapa preclínica de accidente cerebrovascular clínicamente manifiesto

(Réka, Czuriga, Bereczki, Bornstein, & Csiba, 2013). En estudios longitudinales en los que se evalúan a los pacientes en atención, lenguaje, memoria y funciones ejecutivas, aquellos pacientes con Presión Arterial (PA) mayor o igual a 140/90mmHg, presentan un rendimiento significativamente inferior a grupos de normotensos (Goldstein, Levey, & Steenland, 2013).

Durante el transcurso de las 24 horas del día la PA se caracteriza por tener fluctuaciones provocadas por la compleja interacción entre factores conductuales, medioambientales y mecanismos regulatorios cardiovasculares (Dunn & Nelson, 2014; Hansen, Boggia, Thijs, Richart, & Staessen, 2011; Parati, Ochoa, Lombardi, & Bilo, 2013; Xu, Zhang, & Tan, 2012). El patrón de descenso de la PA nocturna oscila entre 10 a 20% de la PA diurna sistólica y/o diastólica, lo que se conoce como patrón “dipper” o ritmo circadiano normal. No obstante, cuando el patrón de descenso es menor al 10% recibe el nombre de “non dipper”, cuando es mayor a 20% es “over dipper” y si por el contrario en vez de disminuir aumenta con respecto a la diurna recibe el nombre de “riser” (Sociedad Venezolana de Hipertensión, [SVH], 2010).

En estudios epidemiológicos, el Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial (MAPA) ha demostrado mejor capacidad predictiva de eventos cardiovasculares que la medición aislada de niveles de PA (Eguchi et al., 2008; Eguchi, Hoshida, Schwartz, Shimada, & Kario, 2012; Hara et al., 2012). Además, permite discriminar efectivamente la HTA de bata blanca, la enmascarada o la nocturna, con lo cual se pueden prevenir daños a órganos diana a nivel subclínico (Grossman, 2013).

El patrón non dipper se ha asociado con un mayor riesgo cardiovascular, con evidencia clínica de enfermedad cardiovascular (De la Sierra et al., 2013). Aquellos pacientes que no tienen la disminución esperada en sus niveles de PA nocturna (non dipper), muestran mayor afectación orgánica con hiperintensidad de la sustancia blanca en resonancia magnética por un lado, y por otro, compromiso en atención y funciones ejecutivas (Hajjar et al., 2010; Kim et al., 2009). Existe evidencia clínica de asociación entre deterioro cognitivo y patrón circadiano de la PA alterado (Guo et al. 2010; Kim et al. 2009). No obstante, ante la imposibilidad del uso generalizado de pruebas de resonancia magnética, por razones de disponibilidad y costo, es recomendable la aplicación de pruebas adecuadas de evaluación cognitiva en la atención del paciente con PAE (Mancia, et al. 2013).

En este sentido, uno de los constructos que requiere mayor atención es la Memoria de Trabajo (MT), el cual es un sistema que permite mantener una cantidad de información para permitir su manipulación, incluyendo tareas verbales y no verbales, que intervienen en el razonamiento y la comprensión de información dirigida a la resolución de problemas (Baddeley, 2012). Anatómicamente, la memoria corresponde a la zona medial del lóbulo temporal (hipocampo). Con respecto a la MT específicamente, la corteza prefrontal dorsolateral y ventrolateral juegan un papel importante, además de la corteza parietal superior; Sin embargo, más allá de la especificidad anatómica, se sabe que entran en juego diversas redes neuronales dependiendo del tipo de estímulo y del proceso implicado (D’Ardenne et al., 2012; Knutsona, Hopkinsb, & Squired, 2012;

Myers & Wallis, 2013).

La MT posee un alto componente ejecutivo y representa la mayoría de la varianza en la inteligencia general fluida (Carruthers, 2013). Sin embargo, es un proceso cognitivo particularmente vulnerable a medida que se avanza en edad (McAvinue et al., 2013). La importancia de la MT radica en que interactuar con el medio ambiente depende de la capacidad para mantener la información percibida, o recordada, de forma activa durante el tiempo necesario para manipularla mentalmente. La MT es necesaria en actividades como la lectoescritura, la planificación, la resolución de problemas, la actuación coherente y la comunicación (Brodziak, Brewczyński, & Bajor, 2013).

En base a estas consideraciones, resulta fundamental determinar el patrón circadiano de la Presión Arterial a través de MAPA y establecer su relación con la Memoria de Trabajo y funciones ejecutivas en una muestra de pacientes controlados en la Unidad de Hipertensión Arterial del Hospital Universitario de Caracas (UHA-HUC), con el propósito de ejecutar acciones tendientes al control de los factores de riesgo cardiovascular.

Método

Participantes

Muestra no probabilística e intencional conformada por 30 pacientes (22 mujeres y 8 hombres). Criterio de inclusión: Dx hipertensión controlada <5 años, perteneciente al rango de edad 25-54 años (representativo de rangos 25-29, 30-34, 35-44, 45-54 del WAIS III), sin antecedentes de ictus, escolaridad entre 6 y 11 años, residentes en medio urbano. Criterios de exclusión: tratamiento antihipertensivo

mayor o igual a tres fármacos, trastorno del ritmo y/o conducción (arritmia cardíaca), enfermedad renal, IMC >40, criterios diagnósticos de ansiedad, depresión, demencia o epilepsia, tratamiento anticoagulante y presencia de fístula arterio-venosa braquial. La media de edad fue de 40.20 años y la DS=9.03.

Procedimiento

Los sujetos fueron atendidos según parámetros estándar de atención a pacientes hipertensos (James et al. 2014). Se les explicó el propósito, beneficios, riesgos y procedimientos del estudio. Posteriormente, se solicitó consentimiento informado para ingresar al protocolo de acuerdo a las pautas de la Declaración de Helsinki (Gamboa, 2013). En días distintos se aplicaron los instrumentos de evaluación neuropsicológica y se aplicó el MAPA. Se les indicó debían acudir a la UHA-HUC entre 7:00AM y 8:00AM con ropa ancha. Se les advertía que durante el estudio se evitara el contacto con agua, campos magnéticos y golpear el equipo. Se solicitaba al paciente que realizara sus actividades cotidianas, evitara realizar actividad física o situaciones de estrés inusuales para que la medida fuera en una situación lo más real posible. El análisis de los datos se hizo con el paquete estadístico SPSS 19, se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión en el análisis descriptivo, el Coeficiente de Spearman, además de la U de Mann-Whitney.

» Medidas

› MAPA: se utilizó equipo automático con sistema oscilométrico de pulso para determinar los valores de Presión Arterial del paciente durante 24 horas El equipo de monitoreo automatizado utilizado fue

programado siguiendo la Norma Venezolana de MAPA II (Sociedad Venezolana de Hipertensión [SVH], 2010), donde el horario diurno establecido es de 6:00 am a las 10:00 pm (16 horas) y el horario nocturno, va de las 10:00 pm a las 6:00 am (8 horas). Es decir, la programación del equipo no se hace en función de la salida y puesta del sol, sino en función de las horas sueño-vigilia según lo establecido en la Norma Venezolana de MAPA II (SVH). Para la recolección de datos y análisis de resultados se ajustaron las horas sueño-vigilia en una hoja de actividades cotidianas para cada sujeto del estudio, con el propósito de evitar errores en la interpretación (Fagard, Brguljan, Thijs, & Staessen, 1996; Octavio et al., 2010).

- › WAIS III: Se evalúa exclusivamente el Índice de Memoria de Trabajo de la prueba WAIS-III (Whesler, 2003). La Memoria de Trabajo es un constructo que alude al almacenamiento temporal y la manipulación de información (Baddeley, 2012). Este índice parte de la aplicación de tres pruebas (aritmética, retención de dígitos y sucesión de letras y números) que comprenden atención, resistencia a la distracción, utilización de conceptos abstractos, memoria auditiva inmediata y Memoria de Trabajo (Whesler).
- › Cognistat: Constituye una prueba de “*screening*” en conciencia, orientación, atención, lenguaje, construcción, memoria, cálculo y razonamiento. En el presente estudio, solamente son evaluadas atención-memoria (AM-C), de acuerdo a una escala nominal que señala funcionamiento normal o con déficit (Kiernan, Mueller y Langston, 1998).
- › Trail Making Test: Es una prueba diseñada para evaluar funciones ejecutivas (Lezak, 1995; Reitan, 1958),

entendidas como un constructo que implica Memoria de Trabajo, control atencional, control inhibitorio y toma de decisiones (Stelzer, Cervigni, & Martino, 2010; Stuss, 2011). La parte A consiste en unir números secuencialmente, y la parte B en unir números y letras. Se mide la ejecución del sujeto en segundos, evaluando flexibilidad cognitiva, atención selectiva, exploración visual y exploración visomotora (Zakzanis, Mraz, & Graham, 2005).

Resultados

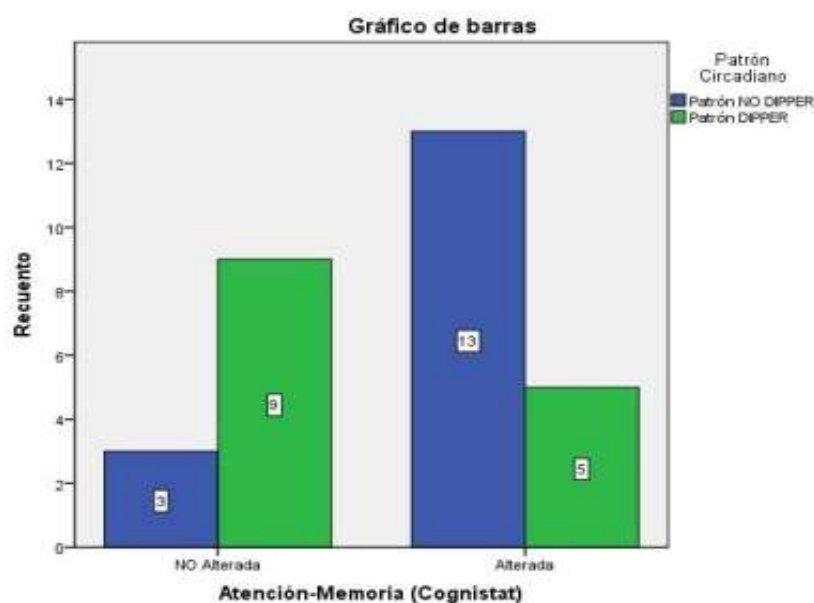
Al determinar el porcentaje de pacientes con patrón de descenso dipper y no dipper, se observó que un 53.3% presentó un patrón no dipper y un 46.7% un patrón dipper. Por su parte, la muestra mostró en su conjunto un IMT-WAIS III mínimo de 88 y máximo de 103 (media=95.47; DS=4.006), a los que corresponde un rango percentil de la prueba entre 21 y 58, con una moda de 37. En este sentido, con respecto al objetivo de determinar el IMT-WAIS III en relación al patrón circadiano, el grupo de pacientes no dipper tuvo una media de 94 (mediana=95, DS=4) y el grupo dipper una media de 97 (mediana=97; DS=4). No se observaron diferencias estadísticamente significativas (Mann-Whitney U=76; p=0.13) intergrupos.

Con respecto al objetivo de determinar el nivel de funcionamiento (alterado-NO alterado) de la Atención-Memoria (Cognistat) en relación al patrón circadiano, se observó tanto en atención como memoria un 40% de la muestra total con la función “NO alterada”, mientras un 60% presentó “alteración”. De este 60% de pacientes, un 43.3% presentaba un patrón no dipper, mientras que un 16.7% mostró

un patrón dipper. Con diferencias estadísticamente significativas de la atención (Mann-Whitney $U=57$; $p=0.01$) y la memoria (Mann-Whitney $U=62.50$; $p=0.01$) entre los grupos dipper y non dipper (véase Gráfica 1).

En lo referente al objetivo de determinar el nivel (alterado-NO alterado) de las Funciones Ejecutivas (TMT-A y B) en relación al patrón circadiano, se observó que en el TMT-A un 36.7% tuvo una ejecución “NO alterada”, mientras que un

63.3% de los pacientes tuvo una “ejecución alterada”. De este 63.3%, un 30% presentaba un patrón non dipper, mientras que un 33.3% mostró un patrón dipper. En el TMT-B, un 46.7% tuvo una ejecución “NO alterada”, mientras que un 53.3% de los pacientes tuvo una “ejecución alterada”. De este 53.3%, un 33.3% presentaba un patrón non dipper, mientras que un 20% mostró un patrón dipper. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el TMT y pertenecer al grupo dipper o non dipper.



Gráfica 1. Atención-Memoria (Cognistat) en relación al patrón circadiano.

Por último, en lo que respecta al objetivo de evaluar la relación existente entre las variables edad, IMT-WAIS III y ejecución del TMT-A y TMT-B. Se describen aquellas correlaciones estadísticamente significativas al 0.05 empleando el Coeficiente de Spearman. La variable edad correlacionó en forma negativa-moderada con el IMT-WAIS III ($r=-0.50$) y en forma positiva-moderada con el TMT-B ($r=0.41$).

Es decir, a mayor edad de los participantes (rango 25-54) se observó un menor IMT-WAIS III y un mayor número de segundos empleados en la ejecución del TMT-B. Con respecto a la variable IMT-WAIS III, correlacionó de forma negativa-moderada ($r=-0.44$) con el TMT-A y de forma negativa-alta ($r=-0.76$) con el TMT-B. Es decir, aquellos participantes que presentan un menor IMT-WAIS III emplean un mayor

número de segundos en la ejecución del TMT en sus dos formas. Esto último, resulta coherente una correlación positiva y alta

($r=0.66$) entre las dos formas del TMT (véase Tabla 1).

Tabla 1.

Correlación Spearman entre las puntuaciones tipificadas de edad, IMT-WAIS III, TMT-A y TMT-B.

| | | | Correlaciones | | | |
|-----------------|---|-----------------------------|--------------------|---|---|---|
| | | | Puntuación Z: Edad | Puntuación Z: Índice de Memoria de Trabajo (WAIS III) | Puntuación Z: Ejecución en Segundos del TMT A | Puntuación Z: Ejecución en Segundos del TMT B |
| Rho de Spearman | Puntuación Z: Edad | Coefficiente de correlación | 1,000 | -,507** | ,207 | ,415* |
| | | Sig. (bilateral) | | ,004 | ,272 | ,023 |
| | | N | 30 | 30 | 30 | 30 |
| | | | | | | |
| | Puntuación Z: Índice de Memoria de Trabajo (WAIS III) | Coefficiente de correlación | -,507** | 1,000 | -,448* | -,767** |
| | | Sig. (bilateral) | ,004 | | ,013 | ,000 |
| | | N | 30 | 30 | 30 | 30 |
| | | | | | | |
| | Puntuación Z: Ejecución en Segundos del TMT A | Coefficiente de correlación | ,207 | -,448* | 1,000 | ,663** |
| | | Sig. (bilateral) | ,272 | ,013 | | ,000 |
| | | N | 30 | 30 | 30 | 30 |
| | | | | | | |
| | Puntuación Z: Ejecución en Segundos del TMT B | Coefficiente de correlación | ,415* | -,767** | ,663** | 1,000 |
| | | Sig. (bilateral) | ,023 | ,000 | ,000 | |
| | | N | 30 | 30 | 30 | 30 |
| | | | | | | |

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Discusión

En síntesis, mientras que poco más de la mitad de los pacientes evaluados (53.3%) presentó un patrón non dipper, la muestra presenta puntuaciones que corresponden a percentiles bajos con respecto a las tablas normativas del WAIS III. Además, aunque no se observaron diferencias significativas entre el grupo dipper y non dipper en el IMT-WAIS III, a nivel clínico se observó una ejecución diferenciada. En este sentido, en Atención-Memoria (Cognistat) se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas intergrupos. Cabe destacar, aunque en funciones ejecutivas (TMT) no hubo diferencias significativas intergrupos, tanto en el TMT-A Como en el TMT-B la mayoría de los pacientes tuvo una

ejecución alterada (63.3% y 53.3% respectivamente). En otros términos, así como se ha observado un menor desempeño cognitivo en adultos mayores hipertensos (Matoso, Santos, Moreira, Lourenço, & Correia, 2013), la asociación con diferentes parámetros de MAPA, tal y como puede constituir el patrón non dipper en nuestro caso particular, se ha asociado con menor desempeño (Coca, Camafort, Doménech, & Sierra, 2013), no obstante, estos autores hacen énfasis en el tipo de muestra (ancianos hipertensos) y el tipo de estudios (transversales y de asociación). Aunque este es un estudio transversal, en estudios longitudinales se reporta igualmente un rendimiento por debajo de lo esperado para la edad cronológica,

funciones ejecutivas alteradas y menor velocidad de procesamiento de la información, independientemente de la medicación antihipertensiva (Köhler et al., 2014). Al igual que Silva, Molero, Pino, Sulbarán, y Mestre (2001) se observó que aquellos pacientes con un patrón de descenso non dipper presentan alteraciones de memoria. Aunque la hipertensión contribuye con el deterioro cognitivo, es importante el control de múltiples variables y factores de riesgo debido a la complejidad de esta interacción (Gąsecki, Kwarciany, Nyka, & Narkiewicz, 2013; Sierra & Coca, 2012).

Este estudio, presenta como limitación importante el alto costo, el tamaño de la muestra y no agrupar a los pacientes por tipo de fármaco. Sin embargo, la unificación de la unidad de medida tanto en la marca del aparato de MAPA, como en las pruebas neuropsicológicas, como en el rango de edad, marca una promisoría línea de investigación.

Referencias

Baddeley, A. (2012). Working memory: Theories, models, and controversies. *Annual Review of Psychology, 63*, 1-29.

Brodziak, A., Brewczyński, A., & Bajor, G. (2013). Clinical significance of knowledge about the structure, function, and impairments of working memory. *Medical Science Monitor, 19*, 327-338.

Bucur, B., & Madden, D. (2010). Effects of adult age and blood pressure on executive function and speed of processing. *Experimental Aging Research, 36*, 153-168.

Calvo, E., Ruilope, L., Sánchez, M., Cerezo,

C., Catalina, C., Martínez, P., et al. (2013). Influence of high cardiovascular risk in asymptomatic people on the duration and cost of sick leave: results of the ICARIA study. *European Heart Journal, 35*(5), 299-306.

Carruthers, P. (2013). Evolution of working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 110*(2), 10371-10378.

Coca, A., Camafort, M., Doménech, M., & Sierra, C. (2013). Ambulatory blood pressure in stroke and cognitive dysfunction. *Current Hypertension Reports, 15*(3), 150-159.

De la Sierra, A., Gorostidi, M., Banegas, J., Segura, J., Cruz, J., & Ruilope, L. (2013). Nocturnal hypertension or nondipping: Which is better associated with the cardiovascular risk profile?. *American Journal of Hypertension, 27*(5), 680-687.

D'Ardenne, K., Eshel, N., Luka, J., Lenartowicz, A., Nystrom, L., & Cohen, J. (2012). Role of prefrontal cortex and the midbrain dopamine system in working memory updating. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 109*(49), 19900-19909.

Dunn, K., & Nelson, M. (2014). Neurovascular signaling in the brain and the pathological consequences of hypertension. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology, 306*(1), H1-H14.

Eguchi, K., Hoshida, S., Schwartz, J., Shimada, K., & Kario, K. (2012). Visit-to-visit and ambulatory blood pressure variability as predictors of incident cardiovascular events in patients with hypertension. *American Journal of Hypertension, 25*, 962-968.

- Eguchi, Z., Pickering, T., Hoshide, S., Ishikawa, J., Ishikawa, S., Schwartz, J., Shimada, K., & Kario, K. (2008). Ambulatory blood pressure is a better marker than clinic blood pressure in predicting cardiovascular events in patients with/without type 2 diabetes. *American Journal of Hypertension*, 21(4), 443-450.
- Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K.; Redon, J., Zanchetti, A., Bohm, M. et al. (2013). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 34(28), 2159-2219.
- Fagard, R., Brguljan, J., Thijs, L., & Staessen, J. (1996). Prediction of the actual awake and asleep blood pressures by various methods of 24 h pressure analysis. *Journal of Hypertension*, 14, 557-563.
- Gąsecki, D., Kwarciany, M., Nyka, W., & Narkiewicz, K. (2013). Hypertension, brain damage and cognitive decline. *Current Hypertension Reports*, 15, 547-558.
- Gamboa, G. (2013). La Investigación biomédica tiene otra versión de la Declaración de Helsinki. *Persona y Bioética*, 17(2), 145-150.
- Goldstein, F., Levey, A., & Steenland, K. (2013). High blood pressure and cognitive decline in mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61, 67-73.
- Grossman, E. (2013). Ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and management of hypertension. *Diabetes Care*, 36(2), 307-311.
- Guo, H., Tabara, Y., Igase, M., Yamamoto, M., Ochi, N., Kido, T., et al. (2010). Abnormal nocturnal blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: The J-SHIPP study Nocturnal BP and mild cognitive impairment. *Hypertension Research*, 33, 32-36.
- Hajjar, I., Zhao, P., Alsop, D., Abduljalil, A., Selim, M., Novak, P., & Novak, V. (2010). Association of blood pressure elevation and nocturnal dipping with brain atrophy, perfusion and functional measures in stroke and non-stroke Individuals. *American Journal of Hypertension*, 23(1), 17-23.
- Hansen, T., Li, Y., Boggia, J., Thijs, L., Richart, T., & Staessen, J. (2011). Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension*, 57, 3-10.
- Hara, A., Tanaka, K., Ohkubo, T., Kondo, T., Kikuya, M., Metoki, H., et al. (2012). Ambulatory versus home versus clinic blood pressure: The association with subclinical cerebrovascular diseases: the Ohasama Study. *Hypertension*, 59, 22-28.
- Henskens, L., Van Oostenbrugge, R., Kroon, A., Hofman, P., Lodder, J., & Leeuw, P. (2009). Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. *Journal of Hypertension*, 27, 846-853.
- Jacobs, H., Leritz, E., Williams, V., Van Boxtel, M., Vander Elst, W., Jolles, J., et al. (2013). Association between white matter microstructure, executive functions, and processing speed in older adults: The

impact of vascular health. *Human Brain Mapping*, 34, 77-95.

Jennings, J., Mendelson, D., Muldoon, M., Ryan, C., Gianaros, P., Raz, N., & Aizenstein, H. (2012). Regional grey matter shrinks in hypertensive individuals despite successful lowering of blood pressure. *Journal of Human Hypertension*, 26, 295-305.

James, P., Oparil, S., Carter, B., Cushman, W., Dennison-Himmelfarb, Ch., Handler, J. et al. (2014). Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *The Journal of the American Medical Association*, 311(5), 507-520.

Kearney-Schwartz, A., Rossignol, P., Bracard, S., Felblinger, J., Fay, R., Boivin, J., et al. (2009). Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke*, 40, 1229-1236.

Kennedy, K., & Raz, N. (2009). Pattern of normal age-related regional differences in white matter microstructure is modified by vascular risk. *Brain Research*, 1297, 41-56.

Kim, J., Shin, J., Jeong, J., Choi, K., Park, K., & Kim, S. (2009). Relationships between 24-hour blood pressures, subcortical ischemic lesions, and cognitive impairment. *Journal of Clinical Neurology*, 5(3), 139-145.

Knutsona, A., Hopkinsb, R., & Squired, L. (2012). Visual discrimination performance, memory, and medial temporal lobe function.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 109(32), 13106-13111.

Köhler, S., Baars, M., Spauwen, P., Schievink, S., Verhey, F., & Van Boxtel, M. (2014). Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension. *Hypertension*, 63, 245-251.

Lezak, M. (1995). *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.

Kiernan, R., Mueller, J. y Langston, W. (1998). *Cognistat - Versión Español*. California: Neurobehavioral Group, Inc.

Marcus, J., Gardener, H., Rundek, T., Elkind, M., Sacco, R., DeCarli, C., & Wright, C. (2011). Baseline and longitudinal increases in diastolic blood pressure are associated with greater white matter hyperintensity volume. The Northern Manhattan Study. *Stroke*, 42, 2639-2641.

Matoso, J., Santos, W., Moreira, I., Lourenço, R., & Correia, M. (2013). Idosos hipertensos apresentam menor desempenho cognitivo do que idosos normotensos [Elderly hypertensives show decreased cognitive performance compared with elderly normotensives]. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 100(5), 444-451.

McAvinue, L., Golemme, M., Castorina, M., Tatti, E., Pigni, F., Salomone, S., Brennan, S., & Robertson, I. (2013). An evaluation of a working memory training scheme in older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5, 1-11.

Ministerio del Poder Popular Para la Salud (2012). *Anuario de mortalidad*. Caracas:

Dirección de Información y Estadísticas en Salud.

Myers, N., & Wallis, G. (2013). Constraining theories of working memory with biophysical modelling. *The Journal of Neuroscience*, 33(2), 385-386.

Octavio, J., Contreras, J., Amair, P., Octavio, B., Fabiano, D., Moleiro, F., et al. (2010). Time-weighted vs. conventional quantification of 24-h average systolic and diastolic ambulatory blood pressures. *Journal of Hypertension*, 28, 459-464.

Parati, G., Ochoa, J., Lombardi, C., & Bilo, G. (2013). Assessment and management of blood-pressure variability. *Nature Reviews Cardiology*, 10, 143-155.

Réka, K., Czuriga, D., Bereczki, D., Bornstein, N., & Csiba, L. (2013). Silent brain infarction – a review of recent observations. *International Journal of Stroke*, 8(5), 334-347.

Reitan, R. M. (1958). Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-276.

Sierra, C., & Coca, A. (2012). Hypertension and cognitive impairment. *Cardiology and Clinical Practice*, 4(1), 39-50.

Sierra, C., Doménech, M., Camafort, M., & Coca, A. (2012). Hypertension and mild cognitive impairment. *Current Hypertension Reports*, 14(6), 548-555.

Silva, E., Molero, A., Pino, G., Sulbarán, T., & Mestre, G. (2001). Relación entre monitoreo ambulatorio de presión arterial de 24 horas y alteraciones en la memoria

reciente de adultos mayores de 55 años. *Medicina Interna*, 17(1), 30-36.

Sociedad Venezolana de Hipertensión-SVH (2010). *II Norma venezolana para el monitoreo ambulatorio de presión arterial y auto medición de presión arterial*. Caracas: Dinamic Signs.

Stelzer, F., Cervigni, A., & Martino, P. (2010). Bases neurales del desarrollo de las funciones ejecutivas durante la infancia y adolescencia. Una revisión. *Revista Chilena de Neuropsicología*, 5(3), 176-184.

Stuss, D. (2011). Functions of the frontal lobes: Relation to executive functions. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(5), 759-765.

Vuorinen, M., Kareholt, Y., Julkunen, V., Spulber, G., Niskanen, E., Paajanen, T., et al. (2013). Changes in vascular factors 28 years from midlife and late-life cortical thickness. *Neurobiology of Aging*, 34, 100-109.

Wechsler, D. (2003). WAIS – III. Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos. México: Manual Moderno.

Xu, T., Zhang, Y., & Tan, X. (2012). The dilemma of nocturnal blood pressure. *The Journal of Clinical Hypertension*, 14(11), 787-791.

Zakzanis, K., Mraz, R., & Graham, S. (2005). An fMRI study of the trail making test. *Neuropsychologia*, 43, 1878-1886.

Zanchetti, A. (2005). Evidence-based medicine in hypertension, *Journal of Hypertension*, 23(6), 1113-1120.