

Función cognitiva e hipertensión arterial en niños y adolescentes

Cognitive function and arterial hypertension in children and adolescents

JUAN C. KUPFERMAN^a, MARC B. LANDE^b

Resumen

Los jóvenes con hipertensión arterial pueden manifestar efectos adversos en órganos blanco como el corazón y la vasculatura, incluyendo hipertrofia ventricular izquierda, aumento de la rigidez arterial y aumento del grosor de la carótida. También existe evidencia reciente de efectos adversos debido a hipertensión en el cerebro, hallazgo con implicancias significativas del impacto de la hipertensión arterial primaria en la cognición, tanto durante la infancia como a lo largo de la vida. En los últimos 15 años, estudios de bases de datos y estudios uni y multicéntricos han evidenciado que la presión arterial elevada en niños y adolescentes se asocia con un menor rendimiento en las pruebas neurocognitivas durante la juventud. Se presenta un resumen de la literatura sobre el efecto de la hipertensión arterial en la neurocognición en niños y jóvenes, así como también se analizan posibles mecanismos. El hallazgo de un rendimiento más bajo en las pruebas neurocognitivas en jóvenes hipertensos sugiere que el tratamiento de la hipertensión arterial en la adolescencia podría representar una oportunidad para mejorar el deterioro posterior y, por lo tanto, mejorar la salud cognitiva futura. **Palabras clave:** Cognición, neurocognición, presión arterial, pediátrico.

Abstract

Youth with hypertension can manifest adverse target-organ effects on the heart and vasculature, including left ventricular hypertrophy, increased arterial stiffness, and increased carotid thickness. There is emerging evidence

for hypertensive adverse effects on the brain as well, findings with significant implications for the impact of primary hypertension on cognition both during childhood and later in life. Over the past 15 years, database, single-center, and multicenter studies have provided evidence that elevated BP in children and adolescents is associated with lower performance on neurocognitive testing during youth itself. In this review, we summarize the literature on the effect of hypertension on neurocognition in youth as well as review possible mechanisms of altered cognition. The finding of lower neurocognitive test performance in hypertensive youth suggests that treatment of hypertension from adolescence may represent an opportunity to ameliorate subsequent cognitive decline and thereby improve downstream cognitive health.

Keywords: *Cognition, neurocognition, blood pressure, pediatric.*

INTRODUCCIÓN

Es sabido que la hipertensión arterial en niños y adolescentes puede producir efectos adversos en órganos blanco como el corazón y la vasculatura, incluyendo hipertrofia ventricular izquierda, aumento de la rigidez arterial y aumento del grosor de la carótida.¹ Más recientemente, se ha evidenciado efectos adversos en el cerebro en niños con hipertensión arterial moderada, hallazgos con implicancia significativa por el impacto de la hipertensión primaria en la función cognitiva, tanto durante la infancia como a lo largo de la vida.² En los últimos 15 años, estudios de bases de datos, y estudios uni y multicéntricos, han demostrado que la presión arterial elevada en niños y adolescentes se asocia con un menor rendimiento en las pruebas neurocognitivas durante la juventud.^{3,4} Característicamente, la reducción en el rendimiento en las pruebas neurocognitivas asociadas a hipertensión arterial tiende a ser relativamente pequeña en magnitud y los puntajes absolutos caen dentro del amplio rango de desarrollo normal, es decir, el

a. Departamento de Pediatría, Maimonides Medical Center, Brooklyn, Nueva York, Estados Unidos.

b. Departamento de Pediatría, Universidad de Rochester, Rochester, Nueva York, Estados Unidos.

Correspondencia: jkupferman@maimonidesmed.org

Conflicto de interés: ninguno que declarar.

Financiamiento: Subsidios de los Institutos Nacionales de Salud R01HL098332 (Investigador principal, Marc B. Lande) apoyaron algunas de las investigaciones reportadas en este resumen.



rendimiento se reduce pero los valores se mantienen dentro del rango normal.

ESTUDIOS PEDIÁTRICOS DE NEUROCOGNICIÓN E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Un estudio prospectivo multicéntrico sobre neurocognición en niños y adolescentes fue diseñado específicamente para minimizar la posibilidad de que ciertas variables o factores de confusión que pudieran influir fuertemente en el rendimiento en las pruebas cognitivas; entre ellas se mencionan el estado socioeconómico, que puede eclipsar las posibles diferencias del grupo con hipertensión arterial.^{5,6} El grupo control fue apareado por frecuencia con el grupo con hipertensión arterial para educación materna, sexo y obesidad. El pareo por educación materna y por obesidad se realizó porque ambos factores podrían tener influencia en los resultados cognitivos y niños con hipertensión son a menudo obesos. A su vez, el pareo por sexo se hizo porque los sujetos referidos y reclutados por hipertensión son más frecuentemente varones. Detalles del diseño y los desafíos y dificultades de realizar un estudio multicéntrico de cognición e hipertensión han sido descriptos previamente.⁵

Los investigadores compararon el rendimiento en pruebas neurocognitivas de 75 sujetos de 10 a 18 años de edad con hipertensión arterial primaria recién diagnosticados y no tratados, con el rendimiento de otros 75 de control normotensos. Todos los participantes del primer grupo tuvieron hipertensión primaria (no se encontró una causa). Ese era el principal criterio de inclusión. Ambos grupos eran comparables. La batería de tests neurocognitivos utilizados en este estudio están detallados en la *Tabla 1*. Tanto el grupo con hipertensión arterial

como el grupo control fueron sometidos a un monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) de 24 horas para confirmar hipertensión arterial sostenida o normotensión.

Resultados de los estudios neurocognitivos pre-tratamiento antihipertensivo, que mostraron diferencias significativas se presentan en la *Tabla 2*. La hipertensión arterial se asoció en forma independiente con una disminución del rendimiento en las medidas neurocognitivas de aprendizaje verbal –vocabulario–, en la memoria y destreza motora fina. El tamaño del efecto de las diferencias de grupo fue modesto, pero fue mayor cuando el grupo de hipertensos se limitó a sujetos con hipertensión arterial ambulatoria severa, lo que sugiere un efecto de la hipertensión en el rendimiento de las pruebas neurocognitivas. El estudio también demostró que el MAPA es superior a la presión arterial en el consultorio para distinguir a jóvenes hipertensos con un rendimiento de prueba neurocognitiva más baja, lo que subraya la importancia de usar esta prueba en los estudios de cognición y presión arterial en la juventud.⁷

El mismo estudio evaluó el efecto del tratamiento antihipertensivo sobre el rendimiento en las pruebas neurocognitivas.⁸ Tanto los sujetos hipertensos como los de control repitieron el estudio de MAPA y las pruebas neurocognitivas al año. Durante ese año, los sujetos hipertensos recibieron tratamiento antihipertensivo estándar que consistía en modificación del estilo de vida y, cuando estuviera indicado, medicación antihipertensiva (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina). El rendimiento general de los sujetos hipertensos en la prueba neurocognitiva mejoró en comparación con el rendimiento inicial, particularmente en las pruebas de aprendizaje verbal y memoria, destreza manual y función ejecutiva. Sin

Tabla 1. Batería de tests neurocognitivos

Componente de función ejecutiva	Test administrado
Planificación, resolución de problemas y memoria	Cogstate - Prueba de aprendizaje del laberinto de Groton
Cambios de situación	Cogstate - Cambios de situación
Respuesta inhibición, atención y vigilancia	Test de ejecución continua de Connors (CPT-II)
Memoria de trabajo y atención	Escala de inteligencia de Weschler para niños (WISC)
Planificación y resolución de problemas	Dellis-Kaplan sistema de función ejecutiva (DKEFS) Test de la torre
Atención, aprendizaje y memoria	Test de aprendizaje verbal auditivo de Rey
Inteligencia general	Escala de inteligencia de Weschler abreviada (WASI)
Dexteridad motora fina	Prueba del tablero de clavijas perforado
Correlatos de conducta de la función ejecutiva	BRIEF para padres

embargo, el grupo control también mejoró en la misma medida y en el mismo grado, lo que sugiere una mejora con la edad o por efecto de práctica, en lugar de por mejora debido el tratamiento. Sin embargo, mientras que el 69% de los sujetos hipertensos que regresaron para la evaluación al año tuvieron una mejoría de su hipertensión, el 31% continuó con hipertensión ambulatoria persistente, en gran parte debido a la presencia de hipertensión enmascarada, que se define por una presión arterial normal cuando es medida en el consultorio, pero es elevada cuando se evalúa por MAPA, fuera del consultorio.

Un análisis posterior reveló diferencias en el rendimiento en las pruebas neurocognitivas en los sujetos con hipertensión acorde a la efectividad del tratamiento antihipertensivo. Similar a los resultados del análisis primario, los sujetos hipertensos tratados exitosamente tuvieron una mejora similar a los controles en las puntuaciones de las pruebas neurocognitivas al año. Por el contrario, los sujetos hipertensos con control deficiente de la presión arterial no mostraron mejoría en las puntuaciones al año en las medidas de aprendizaje verbal y memoria o destreza motora fina, lo que sugiere que la hipertensión arterial no tratada en jóvenes puede contribuir a un funcionamiento cognitivo más bajo. Parecería que un tratamiento antihipertensivo efectivo fuera necesario para mejorar la cognición durante el curso de un año, lo que implica que la hipertensión arterial no tratada en la juventud podría contribuir a reducir la reserva cognitiva y el comienzo del deterioro cognitivo.

POSIBLES MECANISMOS DE ALTERACIÓN EN LA NEUROCOGNICIÓN

La hipertensión arterial puede afectar los vasos pequeños resultando en remodelación vascular y

deterioro de la regulación del flujo sanguíneo cerebral. Como el procesamiento cognitivo provoca una distribución regional del flujo sanguíneo, brindando soporte metabólico a las áreas neuronales activas, la hipertensión arterial podría interferir con esta distribución normal del flujo sanguíneo y disminuir la capacidad de mejorar la circulación cerebral en respuesta al aumento de la actividad neuronal. Este proceso alterado podría ser la base de los déficits cognitivos en las personas hipertensas.^{9,10}

Aunque aún no se ha dilucidado la base fisiológica de la disminución del rendimiento en las pruebas neurocognitivas en jóvenes hipertensos, hay evidencia de una alteración en la reactividad cerebrovascular.¹¹⁻¹³ La reactividad cerebrovascular es un mecanismo fisiológico importante para mantener un flujo cerebral constante y se define como la capacidad de los vasos sanguíneos cerebrales para dilatarse (o contraerse) en respuesta a diferentes estímulos. El Doppler transcraneal es una técnica ecográfica no invasiva que utiliza un transductor para medir el flujo sanguíneo intracerebral y así poder evaluar la reactividad cerebrovascular. Nuestro grupo estudió a 56 niños y adolescentes, de 7 a 20 años de edad (edad promedio: 15.3 años), y los clasificó de acuerdo con los parámetros de MAPA en hipertensos, con presión arterial elevada, o en hipertensos de guardapolvo blanco, y los comparó con controles normotensos.¹³ Todos los sujetos fueron evaluados mediante un examen Doppler transcraneal de la arteria cerebral media mientras reinhalaban dióxido de carbono por medio de una bolsa de plástico. Este estudio encontró que los niños y adolescentes hipertensos no tratados tenían una reactividad cerebrovascular significativamente menor en respuesta a un estímulo hipercápnico en

Tabla 2. Resultados de test neurocognitivos pre-tratamiento antihipertensivo en sujetos con hipertensión y en controles normotensos

Test neurocognitivo	Análisis multivariable		
	β en hipertensión	β ES en hipertensión	Valor de p
Cogstate -Prueba de aprendizaje del laberinto de Groton ¹	4,2	1,96	0,031
Test de aprendizaje verbal auditivo de Rey ²	-1,13	0,44	0,012
Escala de inteligencia de Weschler abreviada ³	-4,1	2,0	0,038

¹ Un score menor representa una mejor performance.

²⁻³ Un score mayor representa una mejor performance.

Los modelos multivariados fueron ajustados por edad, educación materna, ingreso familiar, raza afroamericana, etnicidad hispana, sexo, resultado de cuestionario de sueño, nivel de triglicéridos y nivel de glucosa.



comparación con los controles normotensos. Así, hemos postulado que estos resultados sugerirían una alteración de la autorregulación cerebrovascular, debido, quizás, a los efectos de la hipertensión arterial sobre los vasos pequeños.¹⁴

En una muestra más pequeña de niños y adolescentes hipertensos (n = 14), se evaluaron la relación entre la reactividad cerebrovascular y la función ejecutiva. Se correlacionaron los resultados de las pendientes de reactividad transcraneal con la función ejecutiva, evaluada a través de un "Inventario de Medición de Conducta de la Función Ejecutiva (BRIEF, en inglés)" completado por los padres.¹⁵ Las pendientes de reactividad medidas con el Doppler transcraneal tuvieron una relación inversa significativa con las puntuaciones del BRIEF. Si bien el tamaño de la muestra fue pequeño, estos resultados preliminares sugieren que los niños con presión arterial elevada pudieran tener una disminución en la función ejecutiva asociada a una alteración de la reactividad cerebrovascular.

CONCLUSIÓN

El hallazgo de un menor rendimiento en las pruebas neurocognitivas en jóvenes hipertensos sugiere que el tratamiento de la hipertensión arterial en la adolescencia podría representar una oportunidad para mejorar el deterioro cognitivo subsiguiente y así mejorar la salud cognitiva en el futuro. Por lo tanto, es importante el esfuerzo en la prevención primordial en la primera infancia, para disminuir el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular, incluida la presión arterial elevada.¹⁶ Se necesitan estudios para establecer pruebas neurocognitivas estandarizadas que distingan a sujetos hipertensos a lo largo de la vida para una evaluación longitudinal de los efectos de la hipertensión y su tratamiento sobre la salud cognitiva, comenzando desde sus primeras etapas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017; 140(3):e20171904.
2. Urbina EM, Lande MB, Hooper SR, et al. Target Organ Abnormalities in Pediatric Hypertension. *J Pediatr* 2018; 202:14-22.
3. Lande MB, Kaczorowski JM, Auinger P, et al. Elevated blood pressure and decreased cognitive function among school-age children and adolescents in the United States. *J Pediatr* 2003; 143(6):720-4.
4. Kupferman JC, Lande MB, Adams HR, et al. Primary hypertension and neurocognitive and executive functioning in school-age children. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(3):401-8.
5. Lande MB, Adams HR, Kupferman JC, et al. A multicenter study of neurocognition in children with hypertension: methods, challenges, and solutions. *J Am Soc Hypertens* 2013; 7(5):353-62.
6. Lande MB, Batisky DL, Kupferman JC, et al. Neurocognitive Function in Children with Primary Hypertension. *J Pediatr* 2017; 180:148-55: e1.
7. Kupferman JC, Batisky DL, Samuels J, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and neurocognitive function in children with primary hypertension. *Pediatric Nephrology* 2018; 33(10):1765-71.
8. Lande MB, Batisky DL, Kupferman JC, et al. Neurocognitive Function in Children with Primary Hypertension after Initiation of Antihypertensive Therapy. *J Pediatr*. 2018; 195: 85-94 e1.
9. Jennings JR, Muldoon MF, Ryan C, et al. Reduced cerebral blood flow response and compensation among patients with untreated hypertension. *Neurology* 2005; 64(8):1358-65.
10. Jennings JR, Zanstra Y. Is the brain the essential in hypertension? *Neuroimage* 2009; 47(3):914-21.
11. Settakis G, Páll D, Molnár C, et al. Cerebrovascular Reactivity in Hypertensive and Healthy Adolescents: TCD With Vasodilatory Challenge. *J Neuroimaging* 2003; 13(2):106-12.
12. Pall D, Lengyel S, Komonyi E, et al. Impaired cerebral vasoreactivity in white coat hypertensive adolescents. *Eur J Neurol*. 2011; 18(4):584-9.
13. Wong LJ, Kupferman JC, Prohovnik I, et al. Hypertension impairs vascular reactivity in the pediatric brain. *Stroke* 2011; 42(7): 1834-8.
14. Sharma M, Kupferman JC, Brosgol Y, et al. The effects of hypertension on the paediatric brain: a justifiable concern. *Lancet Neurol* 2010; 9(9):933-40.
15. Ostrovskaya MA, Rojas M, Kupferman JC, et al. Executive function and cerebrovascular reactivity in pediatric hypertension. *J Child Neurol* 2015; 30(5):543-6.
16. Lloyd-Jones DM, Allen NB. Childhood Cardiovascular Risk Factors and Midlife Cognitive Performance: Time to Act on Primordial Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(18):2290-2.

Texto recibido: 17 de diciembre de 2019.

Aprobado: 24 de abril de 2020.

Conflicto de interés: ninguno que declarar.

Forma de citar: Juan C. Kupferman y Marc B. Lande.

Función cognitiva e hipertensión arterial en niños y adolescentes. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2020;62(277):76-79.