

Perfiles cognitivos en pacientes hipertensos. Utilidad del Test del reloj

Cognitive profile in hypertensive patients. Usefulness of the Clock Drawing Test

Edith Labos¹, Augusto Vicario², Gustavo Cerezo², Karina Zabala¹, Alejandro Renato¹

Resumen

Introducción: La hipertensión es la principal causa de deterioro cognitivo y la disfunción ejecutiva el dominio cognitivo más afectado. El objetivo de la presente investigación ha sido caracterizar el/los perfiles cognitivos en pacientes hipertensos e identificar el o los Test de mayor utilidad clínica para identificarlos. **Material y método:** Se estudió el estado cognitivo de 69 pacientes hipertensos a quienes se les administró una batería de tests cognitivos que incluyó: el MMSE, el Mini-Boston, el Test de fluencia verbal y el Test del reloj. La edad promedio de la muestra fue 72.2 ± 10.1 años. El Test del reloj y el Mini-Boston diferenciaron tres perfiles cognitivos: sin deterioro cognitivo, trastorno cognitivo menor y trastorno cognitivo mayor. **Resultados:** Se observó fuerte asociación entre los componentes semántico (0.87) y ejecutivo (0.75) del Test del reloj con el Mini-Boston (0.96). El análisis de los clusters y switching del Test de fluencia verbal diferenció las formas graves de compromiso cognitivo. **Conclusión:** Los resultados obtenidos verifican el valor del Test del reloj para identificar los diferentes perfiles cognitivos en pacientes hipertensos convirtiéndose en un test de tamizaje válido para ser utilizado en la práctica asistencial y un potencial marcador de daño cognitivo en pacientes hipertensos.

Palabras clave: Hipertensión arterial – Trastorno cognitivo – Test del reloj.

Abstract

Introduction: Hypertension is the main cause of cognitive impairment and the executive dysfunction the most common cognitive domain affected. The aims of this research have been to characterize the cognitive profiles (s) in hypertensive patients and to identify the most usefulness Test (s) in the routine clinical practice to identify them. **Methods:** We assessment the cognitive status in 69 hypertensive patients who were administered a battery of cognitive Tests that included the MMSE, the Mini-Boston Naming Test, verbal fluency and the Clock drawing Test. **Results:** The average of the sample was 72.2 ± 10.1 years. The Clock-drawing Test and the Mini-Boston Naming Test differentiated 3 cognitive profiles: no cognitive impairment, minor cognitive disorder and major cognitive disorder. A strong association was observed between the semantic (0.87) and executive (0.75) components of the Clock-drawing Test with the Mini-Boston Naming Test (0.96). The clusters and switch inganalized in the verbal fluency Test differentiated the severe forms of cognitive impairment. **Conclusion:** The results obtained confirm the value of the Clock-drawing Test to identify the different cognitive profiles in hypertensive patients, becoming a valid screening Test to be used in routine clinical practice and a potential biomarker of cognitive dysfunction in hypertensive patients.

Keywords: Arterial hypertension – Cognitive disorders – Clock drawing Test.

RECIBIDO 20/12/2021 - ACEPTADO 20/1/2022

¹Área de Investigación Cognitiva del Adulto. Instituto de Salud Pública. Facultad de Medicina Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

²Unidad Corazón-Cerebro. ICBA-Instituto Cardiovascular. Argentina. Epidemiología y Prevención Cardiovascular. ICBA-Instituto Cardiovascular. Argentina.

Autora de referencia:

Edith Labos

edithlabos@gmail.com

Lugar de realización del estudio: Unidad Corazón-Cerebro. ICBA-Instituto Cardiovascular. Argentina.

Introducción

El cerebro es un órgano blanco de la hipertensión arterial y como tal sufre un daño vascular silente durante años incrementando el riesgo tanto de ataques cerebrovasculares (isquémicos o hemorrágicos) como de patología cognitiva (deterioro cognitivo y demencia) (Qin et al, 2021). La hipertensión es una enfermedad vascular, es el factor de riesgo cardiológico y cerebrovascular más prevalente y la principal causa de enfermedad de pequeños vasos del cerebro (Ungvari et al., 2021). Estas pequeñas arterias cortas, sin circulación colateral que penetran en forma recta a la subcorteza cerebral son vulnerables tanto al impacto directo de la presión arterial proveniente de los grandes vasos (presión aórtica) como al fenómeno arterioesclerótico (Debette, & Markus, 2010; Rosenberg et al., 2016). La hipoxia e isquemia son una consecuencia inmediata que daña estructuras celulares y tejidos, desmielinizando y desconectando en forma progresiva las fibras de asociación cortico-subcortical. Así, la desconexión puede involucrar diferentes áreas corticales y comprometer el funcionamiento de diferentes dominios cognitivos. Entre ellos, la desconexión entre la corteza pre-frontal y los ganglios de la base, da lugar al compromiso de las funciones ejecutivas y la visuo-espacialidad, perfil cognitivo característico en muchos pacientes con daño vascular del cerebro (Gorelick et al., 2011; Iadecola et al., 2016). A pesar de ello, el cerebro como órgano blanco de la hipertensión arterial, es soslayado del análisis en la estratificación del riesgo cardiológico y cerebro vascular de los pacientes. Los altos costos que implican los estudios de neuroimágenes estructurales del cerebro (resonancia magnética) y el desconocimiento de un “umbral” por encima del cual la “carga” de lesiones de la sustancia blanca resulta en disfunción cognitiva hacen impracticable su utilización como método de tamizaje. Así es que, el daño funcional (declinación o deterioro cognitivo) podría ser considerado como un “subrogado” del daño vascular cerebral y convertirse en una herramienta diagnóstica de tamizaje en la práctica clínica asistencial que permita incluso su seguimiento en el tiempo. Los estudios de nuestro grupo de investigación, coincidentes con otros, demostraron que la disfunción ejecutiva es más prevalente en pacientes hipertensos que en los normotensos y como la hipertensión arterial incrementa cinco veces el riesgo de presentar disfunción ejecutiva (Vicario et al., 2005; Vicario et al., 2011; Vicario et al., 2012; Moraes et al., 2019). El reciente estudio Corazón-Cerebro (Vicario et al., 2018), un diseño

multicéntrico realizado en Argentina, demostró que más de la tercera parte de los pacientes hipertensos presentan compromiso de las funciones ejecutivas, y casi la mitad alteraciones en la memoria. De manera que el reconocimiento de perfiles cognitivos en este grupo de pacientes hipertensos permitiría identificar en forma temprana el daño vascular cerebral mediado por la hipertensión. Así, el objetivo del presente estudio ha sido identificar el o los perfiles cognitivos en los pacientes hipertensos y que test o tests neuro-psicológicos serían útiles en la práctica clínica asistencial.

Material y Métodos

a. Participantes

Se estudió una muestra de 69 pacientes hipertensos pertenecientes al estudio Corazón-Cerebro (Vicario et al., 2012). El estudio Corazón-Cerebro fue realizado entre los años 2013-2014 y la muestra fue descrita en diversas publicaciones. En resumen, fue un estudio de diseño multicéntrico y corte transversal que incluyó a 1281 pacientes hipertensos siendo su objetivo conocer el estado cognitivo de la muestra utilizando un Mínimo Examen Cognitivo (MEC) que incluyó: el Mini-Mental Test (MMSE), el Mini-Boston y el Test del reloj. Los pacientes incluidos por nuestro centro (n=308), fueron evaluados con el Test de la fluencia verbal además del MEC indicado en el protocolo. Entre ellos, 239 pacientes fueron excluidos por no completar en su totalidad la prueba de fluencia verbal.

b. Características socio-demográficas

Para el posterior análisis de los resultados se registraron las características socio-demográficas de los pacientes incluidos: edad, sexo y el nivel de educación. La variable educación fue categorizada en tres niveles para ajustar el resultado de los tests cognitivos: nivel 1 ≤ 7 años, nivel 2 entre 8 y 12 años y nivel 3 >12 años.

c. Evaluación conductual y cognitiva

Para la evaluación del estado conductual se utilizó la escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HAD por sus siglas en inglés) (Zigmond, & Snaith, 1983), con puntaje de 0-21 puntos para cada sub-escala (ansiedad o depresión) y punto de corte en: ≤ 7 puntos “normal”, 8-10 puntos “caso probable” y ≥ 11 puntos “caso” de ansiedad y/o depresión. Para la evaluación de la función cognitiva se utilizó el MEC que incluía: 1) el Mini-mental Test (MMSE por sus siglas en inglés) (Folstein et al., 1975) con punto de corte ajustado según la edad y nivel educativo, como aproximación a la cognición global; 2) el Test de Orientación

temporal modificado por Benton otorgando un valor diferencial a los cinco ítems de la prueba de orientación del MMSE, con un puntaje que oscila entre 0-22 (año 10 puntos, mes y estación 5 puntos cada uno, día y fecha 1 punto cada uno); 3) el Test Mini-Boston (Serrano et al., 2001) (12 láminas) para explorar la memoria semántica con puntaje de 0-12 puntos y punto de corte ≤ 9 puntos; 4) el Test del Reloj, según la versión utilizada por nuestro grupo (Cerezo et al., 2021), que otorga un puntaje de 0-7 puntos y punto de corte ≤ 5 puntos. Analizando, tanto el puntaje total del test como cada uno de sus componentes: a) ejecutivo (dibujo de los 12 números, orden y ubicación) y semántico (dibujo de las agujas y ubicación de las horas) y 5) el Test de fluencia verbal semántica (utilizando la categoría “animales”) y fonológica (cantidad de palabras nombradas que comiencen con la letra “p”), que fue explorada en un intervalo de 60 segundos (Labos et al., 2013). El punto de corte se obtuvo de acuerdo a la edad y nivel de educación. Dado la especial importancia de las tareas de fluencia verbal para explorar procesos cognitivos subyacentes vinculados al procesamiento semántico y función ejecutiva, se efectuó un análisis específico de la producción de palabras registradas. a) cantidad de ejemplares generados en un intervalo de tiempo (60 segundos), b) agrupamiento (clustering) (búsqueda de campos o subcategorías semánticas y búsqueda de palabras dentro de la subcategoría elegida), c) desplazamientos (switching) (flexibilidad cognitiva).

El conjunto de tests utilizados evalúan distintos dominios cognitivos: orientación, atención, memoria (de trabajo, largo plazo y semántica), función ejecutiva, visuo-espacialidad, planificación y lenguaje.

Diseño y estadística

Se realizó un estudio transversal, descriptivo y retrospectivo. Las medidas de resumen de las variables categóricas fueron sus frecuencias relativas expresadas en porcentajes y las variables continuas la media \pm desvío estándar (DE). Para el análisis de las comparaciones se utilizó ANOVA de acuerdo a la naturaleza de las variables involucradas.

Para el análisis exploratorio de datos se utilizó el método de Análisis de los Componentes principales (PCA por sus siglas en inglés) (R Core Team, 2020). El mismo permite reducir la complejidad de espacios muestrales con múltiples dimensiones, conservando su información al mismo tiempo que posibilita encontrar un número de factores subyacentes. Cada compo-

nente, numerado de 1 a n según la cantidad elegida (RC1, RC2, RCn), explica una parte de la variabilidad de los datos. En la Tabla 4 se puede observar que se agrupan por componentes aquellas variables que están correlacionadas. Los valores que se acercan al 1 o -1 correlacionan de forma positiva o negativa respectivamente dentro de cada componente y los valores que se acercan al 0 tienen escasa o nula correlación, y en mayor proporción los comprendidos entre -0.25 y 0.25. Los valores de distinto signo tienen una correlación inversamente proporcional.

Consideraciones éticas

El estudio “Corazón Cerebro” fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación InAER (Investigación en Alergia y enfermedades respiratorias). El análisis de los datos del estudio se realizó conforme a las Buenas Prácticas Clínicas, las regulaciones locales y la Declaración de Helsinki y sus enmiendas. Todos los datos de los participantes fueron procesados en forma anónima no siendo posible asociar los datos con las personas que los originaron cumpliendo con la ley nacional de protección de datos personales (Ley N° 25.326).

Resultados

La muestra quedó conformada por 69 pacientes hipertensos con edad media de 72.2 ± 10.1 años (53.6% hombres, 46.3% mujeres). El 68.1% presentó una educación ≥ 12 años sin diferencia entre géneros (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas de la muestra

Variable	Total	Mujeres	Hombres	Valor p
N muestra*	69	46.3 (32)	50.7 (35)	0.609
Edad (años)**	72.2 ± 9.7	72.3 ± 9.4	72.1 ± 10.1	0.934
Educación *				
≤ 7 años	5.7 (4)	6.2 (2)	5.7 (2)	0.926
8-12 años	26 (18)	28.1 (9)	25.7 (9)	0.824
≥ 12 años	68.1 (47)	65.6 (21)	74.2 (26)	0.439

El valor de p corresponde a género femenino vs. masculino.

* Los valores se expresan en porcentajes y frecuencias absolutas entre paréntesis.

** Los valores se expresan en medias \pm DE.

La Tabla 2 resume el estado cognitivo-conductual de la muestra. El Test del reloj anormal estuvo presente en el 43.4% de la muestra, la fluencia verbal semántica en el 46.3%, el Mini-Boston en el 24.6% y el MMSE en el 11.5% sin diferencia de género.

La evaluación clínica y neuropsicológica de la muestra estudiada (aplicando los criterios del DSM 5), permitió identificar tres grupos de pacientes: a) sin deterioro cognitivo (SDC, n=36), b) trastorno cognitivo menor (TCMe, n=28) y c) trastorno cognitivo mayor (TCMa, n=5).

Tabla 2. Estado cognitivo-conductual de la muestra (n=69) expresado como porcentaje (%) de pacientes con resultados anormales en los test

Variable*	Total	Mujeres	Hombres	Valor p
MMSE (<24)	11.5 (8)	12.5 (4)	11.4 (4)	0.893
Test de Benton**	20.4 ± 3.7	20.4 ± 4.2	20.4 ± 3.3	1.0
Test Mini-Boston	24.6 (17)	21.8 (7)	28.5 (10)	0.529
Test del Reloj	43.4 (30)	46.8 (15)	42.8 (15)	0.741
Ejecutivo	60.8 (42)	65.6 (21)	60 (21)	0.634
Semántico	39.1 (27)	37.5 (12)	42.8 (15)	0.655
FV fonológica	26 (18)	18.7 (6)	34.2 (12)	0.152
FV semántica	46.3 (32)	43.7 (14)	51.4 (18)	0.530
HAD-ansiedad	11.5 (8)	12.5 (4)	11.4 (4)	0.893
HAD-depresión	11.5 (8)	12.5 (4)	11.4 (4)	0.893

Abreviaturas: MMSE: Mini-mental state examination; FV: fluencia verbal; HAD: Hospital Anxiety Depression Scale.

El valor de p corresponde a género femenino vs masculino.

* Los valores se expresan en porcentajes y frecuencias absolutas entre paréntesis.

** Los valores se expresan en medias ± DE.

La *Tabla 3* muestra los perfiles cognitivo-conductuales en cada uno de los tres grupos. Tanto el puntaje total como el componente semántico del Test del reloj, el Mini-Boston y la fluencia verbal semántica observaron diferencias con significación estadística entre los 3 grupos (*ver tabla 3*).

Del análisis de los componentes principales (*Tabla 4*) se extrajeron dos componentes jerárquicos, que permiten visualizar el conjunto de correlaciones RC2 y RC1. El componente RC2 muestra que el Test del reloj se asoció con el Test Mini-Boston (0.96), presentando mejor asociación el componente semántico del Test del reloj (0.87) que el componente visuo-cons-

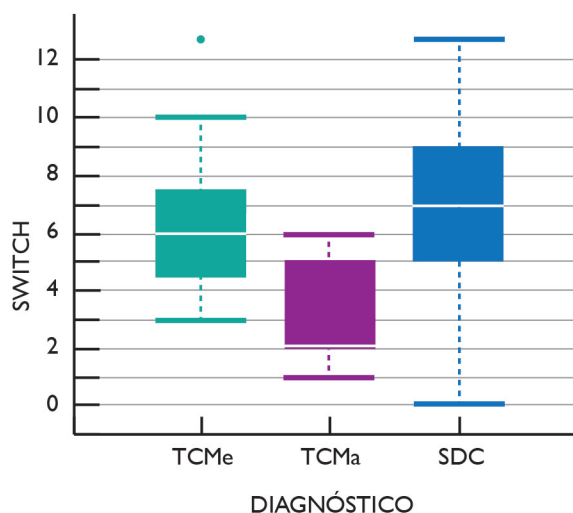
tructivo o ejecutivo (0.75). A su vez, ambos tests se asociaron en forma inversa con la edad (-0.42) y en forma directa con el nivel de educación (0.48).

El segundo componente RC1 observó una fuerte asociación entre el mayor puntaje en el Test de fluencia verbal semántica (0.85) con el mayor número de clusters (0.82), con el mayor número de switching (0.73) y el mayor puntaje de la fluencia fonológica (0.74) (*ver Tabla 4*).

El RC1 mostró correlaciones, aunque con menor significación estadística, con el mayor puntaje en el MMSE (0.43) y en el Test Mini-Boston (0.41).

En el análisis de las variables (resultado de los tests) que diferencian con significación estadística los pacientes SDC de aquellos con TCMe se destacan: el MMSE (p 0.0099), Mini-Boston (p <0.0001), fluencia verbal semántica (p 0.0029) y el Test del reloj total (p <0.0001), componente visuo-constructivo (p <0.0001) y componente semántico (p <0.0001). En tanto, el cluster, switch y tamaño del Test de fluencia verbal mostraron que el grupo de pacientes con TCMa se diferencia con significación estadística de los otros 2 grupos: SDC y TCMe (*Figura 1*).

Figura 1.



Discusión y conclusiones

Los hallazgos más destacados de nuestra investigación fueron: a) que la evaluación cognitiva permitió diferenciar tres perfiles cognitivos entre los pacientes hipertensos: sin deterioro cognitivo (SDC), trastorno cognitivo menor (TCMe) y trastorno cognitivo mayor (TCMa), b) que el Test del reloj, el Mini-Boston y la fluencia verbal semántica pudieron diferenciar los tres

Tabla 3. Perfiles cognitivo-conductuales en cada uno de grupos analizados (sin deterioro cognitivo, trastorno cognitivo menor y trastorno cognitivo mayor)

Variable	SDC	TCMe	TCMa	Valor p ^[a]	Valor p ^[b]
Muestra (n)	36	27	5		
Edad (años)**	68.5 ± 10.4	75.7 ± 7.3	81 ± 5.8	0.002	0.115
Educación *					
≤ 7 años		3.7 (1)	60.0 (3)	-	0.000
8-12 años	5.5 (2)	3.7 (1)	20.0 (1)	0.733	0.167
≥ 12 años	94.4 (34)	92.5 (25)	20.0 (1)	0.765	0.000
Tests Cognitivos**					
MMSE (<24)	28.3±1.1	26.9±3.2	20.8±4.3	0.037	0.029
Test de Benton	21.4 ± 1.4	20.0±4.8	13.0±6.1	0.152	0.059
Mini-Boston	11.3±0.8	9.5±2.3	4.8±4.0	0.000	0.051
Test del Reloj	6.5±0.6	4.3±1.7	1.6±1.5	0.000	0.011
Ejecutivo	2.4±0.5	1.4±1.1	0.8±1.3	0.000	0.377
Semántico	3.9±0.2	2.7±1.3	0.8±1.3	0.000	0.024
FV fonológica	14.9±4.4	13.0±5.0	8.8±3.3	0.122	0.044
FV semántica	17.5±4.8	14.6±3.8	6.6±4.1	0.010	0.004
Clusters	4.5±1.9	4.1±1.4	2.4±2.0	0.340	0.128
Switch	7.2±2.9	7.0±2.7	3.2±2.1	0.779	0.009
Tamaño	2.8±1.0	2.5±0.5	2.2±0.4	0.125	0.183
Escala Conductual**					
HAD-ansiedad	6.6±3.1	6.8±3.4	0.7±0.9	0.811	0.000
HAD-depresión	5.9±4.3	5.5±4.4	0.7±1.5	0.720	0.000

Abreviaturas: SDC: sin deterioro cognitivo;TCMe: trastorno cognitivo menor;TCMa: trastorno cognitivo mayor; MMSE: Mini-mental statement examination; FV: fluencia verbal; HAD: Hospital Anxiety Depression Scale.

El valor de p [a] corresponde SDC vs. TCMe; el valor de p [b] corresponde TCMe vs. TCMa.

* Los valores se expresan en porcentajes y frecuencias absolutas entre paréntesis.

** Los valores se expresan en medias ± DE.

Tabla 4. Análisis de componentes principales

Variables	Componentes principales					
	RC2	RC1	RC3	h2	u2	com
Sexo	0.02	-0.01	-0.12	0.015	0.985	1.1
Edad	-0.42	-0.33	-0.27	0.357	0.643	2.6
Educación	0.48	0.19	0.21	0.308	0.692	1.7
MMSE	0.41	0.43	0.60	0.713	0.287	2.7
Orientación Benton	0.17	0.37	0.49	0.404	0.596	2.1
Mini-Boston	0.64	0.41	0.13	0.597	0.403	1.8
HAD-Ansiedad	0.20	-0.03	0.84	0.741	0.259	1.1
HAD-Depresión	0.14	-0.12	0.76	0.610	0.390	1.1
Test Reloj- Ejecutivo	0.75	-0.10	-0.29	0.650	0.350	1.3
Test Reloj- Semántico	0.87	0.13	0.10	0.782	0.218	1.1
Test Reloj-Total	0.96	0.00	-0.06	0.932	0.068	1.0
FV-Fonológica	0.15	0.74	-0.01	0.577	0.423	1.1
FV-Semántica	0.30	0.85	0.06	0.809	0.191	1.3
Clusters	0.07	0.82	0.02	0.679	0.321	1.0
Switch	0.02	0.73	0.10	0.551	0.449	1.0

Abreviaturas: MMSE: Mini-Mental Statement Examination; HAD: Hospital Anxiety-Depression; FV: fluencia verbal.

perfiles cognitivos y c) la fuerte asociación observada en las tres grupos de pacientes hipertensos estudiados entre los componentes semántico y ejecutivo del Test del reloj con la tarea semántica que explora el Test Mini-Boston.

El análisis del PCA (Tabla 4) muestra que la asociación entre el Test del reloj y el Test Mini-Boston (0.96) permite identificar un eje que articula dos tareas sostenidas por un mismo tipo de procesamiento: el procesamiento semántico (componente semántico (0.87) del Test del reloj) y el procesamiento dependiente del sistema ejecutivo (componente visuo-constructivo) (0.75). De manera que, un paciente con resultado normal en el Test de Mini-Boston (ajustado por edad y nivel de educación), podría obtener un puntaje total normal en el Test del reloj (valores normales en ambos componentes) o bien una disociación entre los componentes (componente semántico normal y componente ejecutivo anormal). Dado el alto nivel de significación estadística alcanzado por el Test del reloj, tanto en su puntaje total como en cada uno de sus componentes (semántico y ejecutivo), este test podría considerarse un marcador de compromiso cognitivo en pacientes hipertensos con TCMe y ser utilizado como método de tamizaje en la detección del daño de órgano blanco (cerebro) mediado por la hipertensión.

Por otra parte, en los pacientes hipertensos con un desempeño cognitivo global normal ($MMSE \geq 26$), con o sin "queja cognitiva", la presencia de un puntaje bajo en el Test del reloj podría estar indicando un trastorno cognitivo de origen vascular en el procesamiento semántico, en el procesamiento ejecutivo o en ambos. En esta línea otros trabajos muestran la sensibilidad y especificidad del Test del reloj para la detección de disfunción ejecutiva en sujetos con puntuaciones normales en el MMSE (Juby et al., 2002). En tal sentido, el estudio Corazón-Cerebro (Vicario et al., 2018) observó que el 29.4% de la muestra de pacientes hipertensos sin compromiso cognitivo global ($MMSE \geq 24$) presentaba resultados anormales en el Test del reloj (función ejecutiva) y el 41.5% en el Test Mini-Boston (memoria semántica). Más aún, en otro estudio (Cerezo et al., 2021) realizado por nuestro grupo de investigación sobre 1414 pacientes hipertensos se observó que el 35.3% ($n=500$) presentó resultados anormales en el Test del reloj entre los cuales el 65% presentaba $MMSE \geq 24$ y los errores más prevalentes en la ejecución del Test del reloj fueron relacionados al componente ejecutivo de la prueba (ausencia, orden o posición incorrecta de los números). Al mismo tiempo, observamos una asociación

entre el resultado anormal del Test del reloj con la prueba visuo-constructiva del MMSE (pentágonos superpuestos) (Cerezo et al., 2021).

Aunque aún es materia de debate para algunos autores, la asociación inversa de ambos tests con la edad (-0.42) y la asociación directa con el nivel de educación (0.48) han sido descritas por otros (von Gunten et al., 2008; Kim, & Chey, 2010; de Noronha et al., 2018; Cerezo et al., 2021), señalando el impacto de la educación y la edad sobre el rendimiento cognitivo y sugiriendo la necesidad de ajustar estas variables para la interpretación de los resultados.

El MMSE tuvo baja significación estadística para diferenciar pacientes hipertensos SDC de aquellos con TCMe y del mismo modo se comportó el análisis del perfil de la producción de ejemplares categoriales y fonológicos (cluster y switching) del Test de fluencia verbal, mostrando un sustrato homologable de acceso al léxico y velocidad de producción. En contrapartida, sí diferencia los pacientes con TCMA de aquellos con TCMe o en quienes no presentan deterioro cognitivo (Figura 1).

Las asociaciones entre los puntajes de la fluencia verbal son esperables, asociando una buena performance en la producción de ejemplares categoriales (tamaño) con un mayor número de agrupamientos (clusters) y saltos a subcategorías (switching) sin diferencias de rendimiento con la producción fonológica, homologando de este modo ambas tareas de fluencia verbal. Estos procesos implican la activación de regiones y redes neurales diferenciadas; el proceso de clustering se asocia al funcionamiento del lóbulo temporal y el switching con el lóbulo frontal (activación del componente ejecutivo por la producción verbal de los estímulos), lo cual implica una flexibilidad cognitiva que posibilita el cambio de una subcategoría a otra.

Finalmente, dentro del grupo de pacientes SDC se identificaron tres sujetos con $MMSE \geq 26$, valores normales en el Test de fluencia verbal y Mini-Boston, que presentaban puntajes bajos en el Test del reloj (dos con compromiso de ambos componentes y uno con compromiso solo del componente ejecutivo). El estudio de neuroimágenes estructurales del cerebro (RM) mostró daño estructural del cerebro en todos los casos (ver Apéndice). Este hecho, hace pensar en el Test del reloj como una herramienta de tamizaje para la detección precoz de alteraciones cognitivas en pacientes hipertensos durante la práctica clínica asistencial.

El estudio cuenta con algunas limitaciones. Una de ellas es propia de aquellas investigaciones con muestras de pequeño tamaño y diseño transversal, habida

cuenta que los perfiles cognitivos pueden variar en el tiempo. Sin dudas, el conocimiento de la progresión del desempeño cognitivo de los pacientes hipertensos podría brindar información de relevancia.

En resumen, la utilización de tests neuropsicológicos que exploren dominios cognitivos múltiples en pacientes con hipertensión arterial permitiría identificar perfiles cognitivos diferenciados de acuerdo al grado de severidad (SDC, TCMe y TCMA). El análisis de los resultados de los tests cognitivos utilizados sugiere que el Test del reloj identifica en forma temprana un grupo de pacientes hipertensos con probable compromiso cognitivo como manifestación del daño vascular del cerebro mediado por la hipertensión. La información sustancial del test para evaluar aspectos de la memoria, la comprensión verbal, las habilidades visuo-espaciales, la capacidad de planificación y concentración amerita su utilización en la atención clínica de estos pacientes.

Asimismo, la asociación observada con los Test de fluencia verbal y Mini-Boston podría tener proyecciones clínicas de interés dado que la sola administración del Test del reloj podría convertirse en una herramienta de tamizaje y potencial marcador del compromiso cognitivo en pacientes hipertensos.

Las actuales líneas de investigación clínica promueven un anclaje en el campo de la prevención resaltando la importancia de la identificación de marcadores en distintas poblaciones de riesgo. En este sentido, y desde un abordaje interdisciplinario y multifactorial nuestros hallazgos valorizan la utilización de una herramienta sencilla y de rápida administración para la prevención e intervención temprana de pacientes con hipertensión arterial.

Conflictos de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Apéndice

Resultado de la RM estructural de cerebro en 3 pacientes sin deterioro cognitivo (SDC) con puntajes anormal en el Test del reloj y resultados normales en el resto de los tests.

Paciente 1: 66 años, sexo femenino. Mini-Mental test (MMSE) 29 pts., Mini-Boston 11 pts., Fluencia verbal fonológica (FVF) 15 pts., Fluencia verbal semántica (FVS) 30 pts. Test del reloj 5 pts. (semántico 1 pt. + ejecutivo 4 pts.). RM: Atrofia cortical global grado 1, a predominio bi-frontal, sin dilatación ventricular ni lesiones de la sustancia blanca.

Paciente 2: 82 años, sexo masculino. MMSE 27 pts., Mini-Boston 12 pts., FVF 16 pts., FVS 20 pts., test del reloj 5 pts. (semántico 2 pts.+ ejecutivo 3 pts.). RM: atrofia cortical frontal grado 2, parieto-occipital y temporal grado 1. Atrofia subcortical difusa grado 1. Atrofia temporal medial grado 2 (ampliación de la fisura coroidea y disminución de altura del hipocampo). Imagen secuelar en amígdala cerebelosa izquierda. Lesiones de sustancia blanca periventricular (Fazekas grado 1).

Paciente 3: 79 años, sexo femenino. MMSE 27 pts., Mini-Boston 11 pts., FVF 12 pts., FVS 13 pts., test del reloj 5 pts. (semántico 2 pts. + ejecutivo 3 pts.). RM: Signos de atrofia córtico-subcortical difusa a predominio fronto-parietal. Atrofia temporal medial grado 2. Hiperintensidades en T2 y FLAIR ubicadas en región periventricular y sustancia subcortical (Fazekas grado 1).

Referencias bibliográficas

- Cerezo, G. H., Conti, P., De Cechio, A. E., Del Sueldo, M., Vicario, A., & Heart-Brain Federal Network (2021). The Clock drawing test as a cognitive screening tool for assessment of hypertension-mediated brain damage. *Hipertension y riesgo vascular*, 38(1), 13–20. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2020.08.002>
- Debette, S., & Markus, H. S. (2010). The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 341, c3666. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3666>
- de Noronha, Í., Barreto, S., & Ortiz, K. Z. (2018). The influence of education on performance of adults on the Clock Drawing Test. *Dementia & neuropsychologia*, 12(1), 61–67. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn12-010009>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E., Decarli, C., Greenberg, S. M., Iadecola, C., Launer, L. J., Laurent, S., Lopez, O. L., Nyenhuis, D., Petersen, R. C., Schneider, J. A., Tzourio, C., Arnett, D. K., Bennett, D. A., Chui, H. C., Higashida, R. T., Lindquist, R., Nilsson, P. M., Roman, G. C., ... American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia (2011). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*, 42(9), 2672–2713. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496>
- Iadecola, C., Yaffe, K., Biller, J., Bratzke, L. C., Faraci, F. M., Gorelick, P. B., Gulati, M., Kamel, H., Knopman, D. S., Launer, L. J., Sacczynski, J. S., Seshadri, S., Zeki Al Hazzouri, A., & American Heart Association Council on Hypertension; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council (2016). Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 68(6), e67–e94. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000053>
- Juby, A., Tench, S., & Baker, V. (2002). The value of Clock drawing in identifying executive cognitive dysfunction in people with a normal Mini-Mental State Examination score. *Canadian Medical Association journal*, 167(8), 859–864.

- Kim, H., & Chey, J. (2010). Effects of education, literacy, and dementia on the Clock Drawing Test performance. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 16(6), 1138–1146. <https://doi.org/10.1017/S1355617710000731>
- Labos, E., Trojanowski, S., Del Rio, M., Zabala, K., Renato, A. (2013). Producción léxica en español: Fluencia semántica y fonológica. Caracterización y normas en tiempo extendido. *Neurol Arg*, 5:78-86.
- Moraes, N. C., Aprahamian, I., & Yassuda, M. S. (2019). Executive function in systemic arterial hypertension: A systematic review. *Dementia & neuropsychologia*, 13(3), 284–292. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn13-030004>
- Qin, J., He, Z., Wu, L., Wang, W., Lin, Q., Lin, Y., et al. (2021). Prevalence of mild cognitive impairment in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res*. 44:1251–60. doi: 10.1038/s41440-021-00704-3
- R Core Team.(2020). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <http://www.r-project.org/index.html>
- Rosenberg GA, Wallin A, Wardlaw JM, Markus HS, Montaner J, Wolfson L, et al. (2016). Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease. *J Cereb Blood Flow Metab*, 36:6–25. doi: 10.1038/jcbfm.2015.172
- Serrano, C. M., Allegri, R. F., Drake, M., Butman, J., Harris, P., Nagle, C., & Ranalli, C. (2001). Versión abreviada en español del Test de denominación de Boston: su utilidad en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología (España)*, 33:624-627. <https://doi.org/10.33588/rn.3307.2001238>
- Ungvari, Z., Toth, P., Tarantini, S., Prodan, C. I., Sorond, F., Merkely, B., & Csiszar, A. (2021). Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nature reviews. Nephrology*, 17(10), 639–654. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00430-6>
- Vicario, A., Cerezo, G. H., Del Sueldo, M., Zilberman, J., Pawluk, S. M., Lódolo, N., De Cerchio, A. E., Ruffa, R. M., Plunkett, R., Giuliano, M. E., Forcada, P., Hauad, S., Flores, R., & Heart-Brain Research Group in Argentina with the support of the Argentine Federation of Cardiology (FAC) (2018). Neurocognitive disorder in hypertensive patients. *Heart-Brain Study. Hypertension y riesgo vascular*, 35(4), 169–176. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2018.01.004>
- Vicario, A., Martínez, C. D., Baretto, D., Díaz Casale, A., & Nicolosi, L. (2005). Hypertension and cognitive decline: impact on executive function. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 7(10), 598–604. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2005.04498.x>
- Vicario, A., del Sueldo, M. A., Zilberman, J. M., & Cerezo, G. H. (2011). Cognitive evolution in hypertensive patients: a six-year follow-up. *Vascular health and risk management*, 7, 281–285. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S18777>
- Vicario, A., Del Sueldo, M., Fernández, R. A., Enders, J., Zilberman, J., & Cerezo, G. H. (2012). Cognition and vascular risk factors: an epidemiological study. *International journal of hypertension*, 2012, 783696. <https://doi.org/10.1155/2012/783696>
- von Gunten, A., Ostos-Wiechetek, M., Brull, J., Vaudaux-Pisquem, I., Cattin, S., & Duc, R. (2008). Clock-drawing test performance in the normal elderly and its dependence on age and education. *European neurology*, 60(2), 73–78. <https://doi.org/10.1159/000131895>
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>