

**ALTERACIONES FUNCIONALES Y ESTRUCTURALES
PRECOCES DE LA CIRCULACIÓN CEREBRAL EN LA
HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL**

Tesis Doctoral presentada por **Cristina Sierra Benito** para aspirar
al Grado de Doctor en Medicina

Octubre, 2002

Directores

Dr Antonio Coca

Dr Alejandro de la Sierra

FACULTAT DE MEDICINA



UNIVERSITAT DE BARCELONA



A mis padres, a los que todo debo

A mi hermano Carlos

A Anna, Marta i Eduard

AGRADECIMIENTOS

- Al Dr. Antonio Coca y al Dr. Alejandro de la Sierra, por la dirección de esta Tesis y por su constante apoyo en el desarrollo del trabajo que aquí se presenta. Gracias por su inestimable ayuda en mi formación como investigadora.
- Al Dr. Alvaro Urbano-Márquez, por su insistencia en el desarrollo de la labor investigadora y asistencial en el Servicio de Medicina Interna.
- A mis compañeros de la Unidad de Hipertensión del Hospital Clínic, por su colaboración en la búsqueda de pacientes candidatos a estudio y el apoyo directo en la realización de este trabajo.
- Al Dr. JM. Mercader del Servicio de Radiología, por su contribución en el estudio de neuroimagen de los pacientes evaluados.
- Al Dr. JC. Paré y M. Azqueta del Servicio de Cardiología, por su contribución en el estudio ecocardiográfico de los pacientes evaluados.
- Al Dr. E. Poch del Servicio de Nefrología, por su colaboración en el estudio genético de los pacientes evaluados.
- Al Dr. J. Sobrino por su colaboración en la inclusión de pacientes en este estudio.
- A Montse Compte, por su ayuda en el trabajo de laboratorio.
- A María, Pili y Neus, por su apoyo en las Consultas Externas de Hipertensión.
- Al personal de Enfermería del Servicio de Medicina Interna por el cuidado de los pacientes participantes en el estudio.
- Al Dr. F. Cardellach, por su inestimable ayuda en mi formación como internista.
- A Gloria, por su apoyo logístico y por su ayuda en cualquier momento.
- A la Dra. MT. Aguilera, por su ayuda, por su apoyo, por su cariño, por su amistad, por todo.
- A todos mis compañeros de la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Delfos por el apoyo y cariño demostrados.
- A todos aquellos amigos que me han hecho llegar hasta aquí: Marta, Santi, Jaume, Rosa, Gemma, Angèlica, Sílvia.
- A Julián, por el valor de la amistad.

INDICE

1. Justificación	1
2. Introducción	5
2.1. Epidemiología de la relación entre hipertensión arterial y patología cerebrovascular	7
2.2. Papel de la hipertensión en la patogenia de las lesiones cerebrovasculares	9
2.2.1. Hipertensión arterial y circulación cerebral	10
2.2.2. Hipertensión arterial y arteriosclerosis	12
2.3. Lesiones cerebrales iniciales en la hipertensión arterial	14
2.3.1. Hipertensión arterial y lesión de vasos de pequeño calibre	14
2.3.2. Hipertensión arterial y lesiones cerebrales de sustancia blanca	15
2.3.3. Prevalencia de lesiones silentes de sustancia blanca	18
2.4. Arteriosclerosis y lesiones cerebrales de sustancia blanca	19
2.4.1. Flujo sanguíneo cerebral y lesiones de sustancia blanca	21
2.5. Factores asociados a la presencia de lesiones cerebrales de sustancia blanca	23
2.6. Significado clínico de las lesiones cerebrales de sustancia blanca	24
2.7. Detección precoz de lesiones de sustancia blanca en la hipertensión arterial	26
2.7.1. Relación entre presión arterial, variabilidad de la presión arterial y lesiones cerebrales de sustancia blanca	27
2.7.2. Relación entre la presencia de lesiones cerebrales de sustancia blanca y la afectación de órganos diana en la hipertensión arterial	29
2.8. Genética y enfermedad cerebrovascular	30
2.8.1. Polimorfismos genéticos y lesiones de sustancia blanca cerebral	33
3. Objetivos	37
4. Investigación y resultados	41
5. Discusión	73
6. Conclusiones finales	85
7. Bibliografía	89
8. Apéndice	109
8.1 . Revisiones	111
8.2 . Comunicaciones a Congresos	129

1. JUSTIFICACIÓN

Desde que en 1991 me incorporé al Hospital Clínic de Barcelona como Médico Interno Residente para la realización de la especialidad *Medicina Interna*, gran parte de mi vida ha transcurrido en el recinto de este hospital. En efecto, primero como Médico Residente del Servicio de Medicina Interna y posteriormente como miembro de la Unidad de Investigación en Hipertensión Arterial, así como Profesora ayudante de las asignaturas optativas “Atenció multidisciplinària en el malalt vell” y “Bases per al estudi i tractament de la hipertensió arterial” en la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona, la formación realizada en este hospital ha incluido sus tres vertientes: asistencial, investigadora y docente.

Aunque cada enfermo supone un nuevo reto para el Médico Internista, la hipertensión arterial ha sido una de las patologías con mayor poder de atracción y la que ha despertado mi interés en la investigación. Probablemente todo ello sea debido a que la hipertensión arterial es la enfermedad más frecuente de cuantas afectan a la humanidad y es uno de los principales factores de riesgo relacionados con el desarrollo de una enfermedad cardiovascular. La importancia de este dato radica en que, durante las últimas décadas, las enfermedades cardiovasculares se han convertido en la primera causa de muerte en todos los países del mundo industrializado.

El accidente vascular cerebral, en particular, representa la tercera causa de muerte en la sociedad occidental, únicamente superada por la patología cardíaca y el cáncer, y es responsable de uno de los mayores índices de incapacidad física e intelectual. Sin considerar la edad, la hipertensión arterial es el factor de riesgo más importante relacionado con la patología vascular cerebral.

La neurología siempre ha ejercido una influencia especial en mí. El *cerebro*, a pesar de los siglos que han pasado desde nuestra existencia y desde el inicio de la investigación científica, todavía está rodeado de un halo místico, arcano, complejo, casi inescrutable. Como ya comentó el Dr Ramón y Cajal: “...*Mientras el cerebro humano sea un misterio todo el universo será un misterio, porque el universo es el producto de cómo el cerebro lo elabora...*”

La presente Tesis Doctoral inicia una línea de investigación en nuestra Unidad y pretende aportar nuevos aspectos sobre la relación entre las alteraciones vasculares cerebrales precoces y la hipertensión arterial esencial.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA RELACIÓN ENTRE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y PATOLOGÍA CEREBROVASCULAR

La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo cardiovascular más importante relacionado con la patología vascular cerebral¹⁻³, y la coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo, consumo de alcohol) aumenta el riesgo de manera exponencial. En efecto, es conocido que la HTA multiplica por seis el riesgo de padecer un accidente vascular cerebral (AVC)⁴ y, peor aún, más de la tercera parte de los pacientes hipertensos fallece como consecuencia de complicaciones cerebrovasculares, ya sea en relación directa con la elevación de la presión arterial (PA), o con la ateromatosis vascular acelerada y agravada por la HTA. El AVC representa la tercera causa de muerte en la sociedad occidental, únicamente superada por la patología cardíaca y el cáncer y es responsable de uno de los mayores índices de incapacidad física e intelectual (Figura 1).

Figura 1

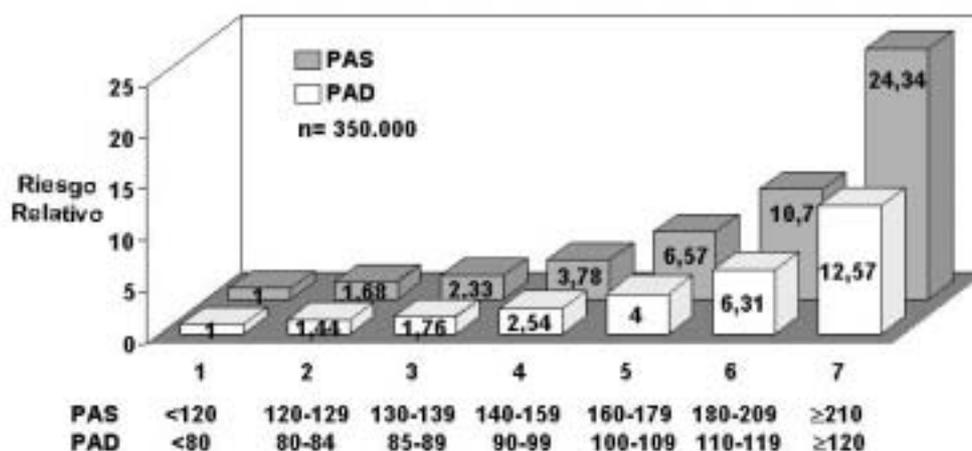


La importancia de la HTA radica en su potencialidad para provocar daño vascular, tal y como quedó científicamente comprobado en varios estudios epidemiológicos observacionales, fundamentalmente el estudio de Framingham y el estudio MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial)^{2,3}. En ambos estudios se establece claramente una relación lineal entre las cifras de PA, tanto sistólica como diastólica, y el desarrollo de enfermedad cerebrovascular (Figura 2).

Figura 2

Mortalidad Cerebrovascular y Presión Arterial

Aumento del Riesgo Relativo en función de la PAS y PAD



De la misma manera, los estudios de intervención también han demostrado que el tratamiento antihipertensivo reduce en un 40% el riesgo de complicaciones cerebrovasculares⁵. Aún así, éstas siguen representando una de las principales causas de mortalidad en los pacientes hipertensos. Por ello, el conocimiento de los mecanismos por los que la HTA provoca patología cerebral, así como su detección

precoz, prevención y tratamiento, siguen siendo uno de los objetivos prioritarios de la investigación médica en la actualidad.

La incidencia de AVC depende, entre otros, de la raza, sexo, situación geográfica o porcentaje de individuos ancianos. En la población general, se admite como cifra media una incidencia de 150-200 casos por 100.000 habitantes/año⁶. La tasa de mortalidad atribuible al AVC oscila, según los países, entre 35-200/100.000 habitantes/año, siendo la mortalidad global a lo largo del primer mes de un 15%-30% para el infarto cerebral y de un 40%-80% para la hemorragia cerebral^{6,7}. Se estima que el 50% de los infartos isquémicos y el 48% de las hemorragias cerebrales se producen en pacientes hipertensos.

Las lesiones cerebrovasculares silentes (infartos lacunares, leucoaraiosis) también están asociadas a la presencia de varios factores de riesgo vascular (HTA, dislipemia, diabetes mellitus, hábito tabáquico), aunque la HTA es sin duda el más importante⁸. Asimismo, la existencia de una enfermedad cardiovascular previa también es un factor de riesgo relacionado con estas lesiones⁸.

2.2. PAPEL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA PATOGENIA DE LAS LESIONES CEREBROVASCULARES

Las lesiones cerebrovasculares que más se asocian a la HTA son la encefalopatía hipertensiva y las de etiología aterotrombótica (lesión de grandes vasos) y lacunar (lesión de pequeño vaso), las cuales pueden ser isquémicas o hemorrágicas. A su vez, las lesiones de pequeño vaso pueden ser sintomáticas o silentes. Clásicamente se creía que la presión arterial sistólica (PAS) se relacionaba más con la lesión isquémica y la presión arterial diastólica (PAD) con la

hemorrágica. Sin embargo, los últimos estudios epidemiológicos y clínicos indican una relación lineal entre ambos componentes de la PA y cualquier tipo de lesión cerebral^{2,3,5}.

A pesar de esta indudable relación epidemiológica, los mecanismos etiopatogénicos que llevan a la producción de dichas lesiones son múltiples y no completamente aclarados.

2.2.1. Hipertensión arterial y circulación cerebral

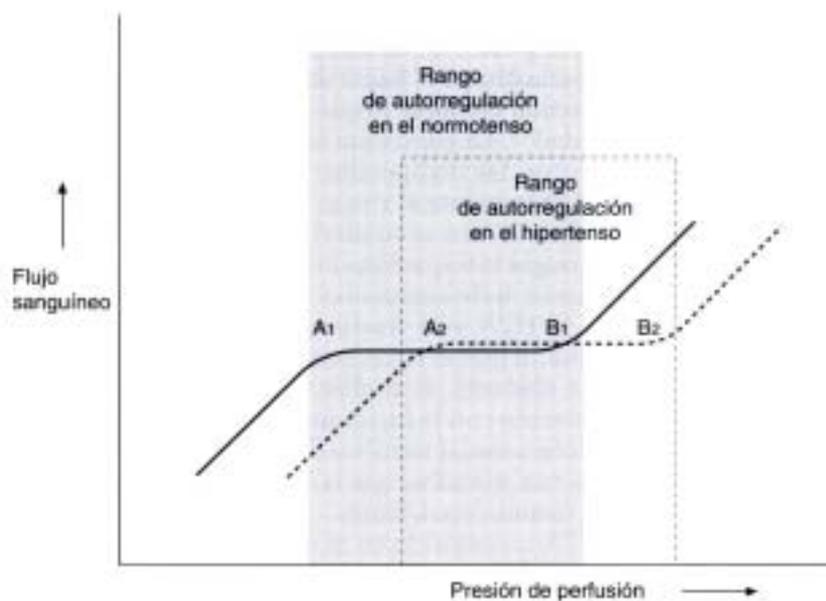
El cerebro es un órgano con una gran actividad metabólica y, a pesar de representar solamente el 2% del peso corporal, consume el 20% del oxígeno sanguíneo, para lo que recibe aproximadamente un 15% del gasto cardíaco. En condiciones normales el flujo sanguíneo cerebral (FSC) es aproximadamente de 50-60 ml/100g/min⁹. El FSC viene determinado por la siguiente fórmula:

$$\text{FSC} = \text{Presión de perfusión cerebral} / \text{Resistencias vasculares cerebrales}$$

La presión de perfusión cerebral (PPC) representa la diferencia entre la presión en la arteria al entrar en la circulación cerebral y la presión venosa de retorno. En condiciones normales, la presión venosa de retorno es mínima y, por lo tanto, la PPC es similar a la presión arterial sistémica. De esta manera, con una PPC normal, los cambios en el FSC son debidos a cambios en las resistencias vasculares cerebrales (RVC). Existen diversos mecanismos que regulan el FSC, siendo el más importante el de autorregulación, mediado por cambios en las RVC y por el cual los vasos sanguíneos cerebrales se dilatan en respuesta a una caída de la presión arterial y se contraen cuando se produce un incremento de la misma. De esta manera se

asegura que el FSC se mantenga constante a pesar de que se produzcan amplias fluctuaciones de la PA, que puede oscilar entre 50 y 160 mmHg (límite inferior y superior, respectivamente). También juegan un papel en la regulación del FSC el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina (su activación desplaza la curva de autorregulación hacia la derecha). En el hipertenso, el valor absoluto del FSC es el mismo que en el normotenso, pues la curva de autorregulación cerebral está desplazada hacia la derecha, tanto en lo que respecta al límite inferior como al superior. De este modo, aunque se toleran cifras de presión más elevadas disminuye la tolerancia a la hipotensión, que es capaz de determinar hipoxia tisular por disminución de la presión de perfusión cerebral (Figura 3).

Figura 3



A pesar del fenómeno fisiológico de autorregulación cerebral, el aumento sostenido de las cifras de PA, característico de la HTA establecida, comporta una vasoconstricción mantenida en las arteriolas y pequeñas arterias cerebrales que

determinará la existencia de cambios estructurales en los vasos y favorecerá la aparición de diversos tipos de lesiones cerebrales. Estos cambios se caracterizan, fundamentalmente, por una reordenación de las capas de células musculares lisas de la pared vascular responsable de la disminución del diámetro interno y externo de los vasos, fenómeno que conocemos como “remodelado vascular”^{10,11}.

2.2.2. Hipertensión arterial y arteriosclerosis

La HTA es un factor de riesgo para el desarrollo de arteriosclerosis, aunque se desconocen con exactitud los mecanismos patogénicos. Está comprobado que la incidencia de arteriosclerosis en los vasos arteriales de pacientes hipertensos es más elevada que la observada en los normotensos de la misma edad y sexo. De hecho, la arteriosclerosis ocurre con mucha mayor frecuencia en las zonas vasculares que soportan mayor presión, y es más intensa y progresiva cuando se asocian otros factores de riesgo vascular, como la diabetes, la dislipemia o el tabaquismo.

Los últimos estudios parecen indicar que la HTA y la arteriosclerosis comparten una vía patogénica común cual es la alteración del endotelio¹²⁻¹⁵. En la HTA, esta alteración puede ser debida a un defecto de la producción endotelial de óxido nítrico, o a un exceso en su degradación. En cualquier caso, ello condiciona una deficiente capacidad vasodilatadora mediada por el endotelio que, a su vez, potencia la disfunción endotelial presente en las primeras fases de la ateromatosis. En la arteriosclerosis, el primer paso para la formación de la placa de ateroma es una alteración funcional del endotelio, caracterizada por un aumento en la producción de sustancias vasoconstrictoras y promotoras del crecimiento (endotelina, prostaglandinas vasoconstrictoras) respecto a las vasodilatadoras

(óxido nítrico, prostaciclina, factor hiperpolarizante derivado del endotelio), sin que se observen todavía cambios morfológicos. Esta disfunción endotelial está causada fundamentalmente por el efecto de cizallamiento del torrente circulatorio y se localiza en las zonas vasculares con mayor turbulencia del flujo sanguíneo, principalmente en las bifurcaciones arteriales. La HTA contribuye a un mayor efecto de cizallamiento. Posteriormente a esta disfunción endotelial y, probablemente como consecuencia de ella, se produce una mayor adhesión y agregación plaquetaria, una infiltración monocitaria y un acúmulo intracelular y extracelular de lípidos en la pared vascular lesionada. Estos procesos ocasionan una proliferación de células musculares lisas vasculares y una necrosis celular con depósitos de calcio, que determina finalmente la formación de la placa de ateroma.

Las consecuencias fisiopatológicas de la ateromatosis en las arterias cerebrales, que al igual que las coronarias son arterias musculares de mediano calibre, son una disminución de la adaptabilidad vascular, con la consiguiente pérdida de la capacidad vasodilatadora frente a las necesidades de oxígeno, lo que determinará una reducción de la reserva vascular cerebral.

La rotura de una placa de ateroma produce el fenómeno de trombosis, reorganización del trombo y aumento del tamaño de la placa de ateroma con la consiguiente disminución u oclusión de la luz vascular, que determinará, en función del territorio vascular afectado, la aparición de diversos síndromes clínicos. Estas lesiones serían las responsables de los AVC isquémicos, tanto los de etiología aterotrombótica como los embolígenos no cardíacos, estos últimos provocados por el desprendimiento de una placa de ateroma. Asimismo, en grandes arterias afectas

de arteriosclerosis, también se pueden producir dilataciones y elongaciones ectásicas, cuya rotura cause un AVC hemorrágico.

2.3. LESIONES CEREBRALES INICIALES EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La enfermedad arteriosclerosa cerebral inducida y acelerada por la HTA cursa de modo asintomático durante largos periodos de tiempo en los que promueve anomalías funcionales y estructurales silentes que anteceden a la complicación final.

2.3.1. Hipertensión arterial y lesión de vasos de pequeño calibre

Las arterias perforantes son vasos de pequeño calibre que nacen directamente de los troncos de las arterias cerebrales principales, y son las más sensibles a la elevación de la PA. En estos vasos se producen distintos tipos de lesiones:

a. Lipohialinosis: alteración de la arquitectura de la pared arterial, con depósitos hialinos en la capa subíntima, infiltración por macrófagos grasos o células espumosas y acúmulo perivascular de monocitos, con el consiguiente engrosamiento de la capa media vascular. Funcionalmente ello se traduce por una reducción de la elasticidad y de la luz vascular, que contribuye a un aumento de las resistencias periféricas.

b. Microaneurismas de Charcot-Bouchard: debilitamiento de la pared vascular con formación de microaneurismas, como consecuencia de la degeneración lipohialina.

c. Microateromas: sus características histológicas son idénticas a las placas de ateroma de las grandes arterias. Normalmente se hallan en las arterias perforantes y en las arterias más distales corticales, es decir vasos con un calibre entre 200-400 μm , de pacientes con hipertensión arterial de larga evolución.

La rotura u oclusión de alguna de dichas lesiones es la responsable de los infartos lacunares y de la hemorragia intracerebral que, por orden de frecuencia, se localizan fundamentalmente en ganglios basales, región pontina, tálamo, cerebelo y sustancia blanca profunda. El infarto lacunar es el "subtipo de infarto" que más se relaciona con la HTA (72%-97% de los casos según las series)¹⁶. Los cambios lipohialinóticos hipertensivos son la causa más frecuente de oclusión de pequeños vasos y posterior infarto. Así, la hipertensión arterial es, a la vez, un factor de riesgo (de la arteriosclerosis) y un factor etiológico (de la lipohialinosis) en los infartos lacunares. Éstos suelen manifestarse como un déficit neurológico focal que mejora de forma progresiva en pocas semanas o meses. Asimismo, los infartos lacunares pueden ser silentes y detectarse únicamente mediante una prueba de neuroimagen.

2.3.2. Hipertensión arterial y lesiones de la sustancia blanca cerebral

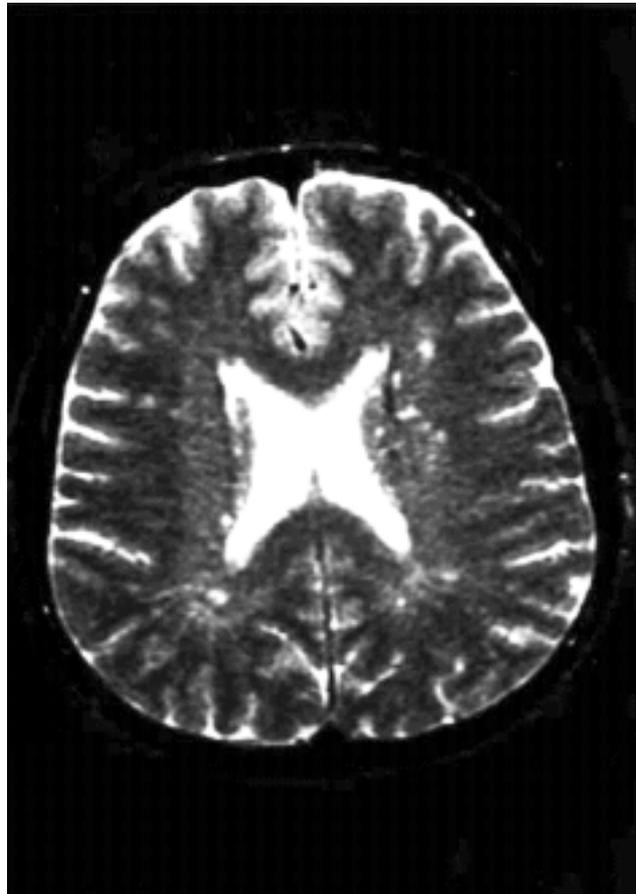
En 1894, Binswanger describió un cuadro clínico caracterizado por una demencia progresiva que se relacionaba, a nivel anatomopatológico, con una marcada atrofia de la sustancia blanca cerebral y un agrandamiento de los ventrículos laterales. En 1902, Alzheimer atribuyó estos cambios de la sustancia blanca a una arteriosclerosis de los vasos perforantes. Fue Olszewski en 1962 quien, tras revisar los 34 casos publicados hasta entonces, todos ellos de similares

características al descrito por Binswanger, propuso el término de encefalopatía arteriosclerótica subcortical (o enfermedad de Binswanger).

Desde la introducción en los años 70 de nuevas pruebas de neuroimagen, como la tomografía computarizada (TC) y posteriormente la resonancia magnética (RM), el hallazgo de lesiones en la sustancia blanca cerebral (LSB), tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos, ha motivado la revisión del término de encefalopatía arteriosclerótica subcortical, aunque algunos autores sugieren que estas LSB en pacientes asintomáticos representan una forma precoz de enfermedad de Binswanger. Por todo ello, muchos autores prefieren el término de leucoaraiosis (del griego "*leuko*": blanco y "*araiosis*": rarefacción) introducido por Hachinski en 1986 para describir áreas hipodensas en la TC o hiperintensas en la RM (en las secuencias potenciadas en T₂), situadas en zonas periventriculares o subcorticales cerebrales (Figura 4).

La etiopatogenia y el significado clínico de las LSB no están todavía completamente aclarados. La hipótesis más probable en la patogenia de estas lesiones es la mediada por un mecanismo vascular¹⁷⁻¹⁹. Así, la elevada frecuencia de LSB en pacientes con factores de riesgo vascular es una de las razones por las que se sugiere una etiología isquémica²⁰. La HTA es el factor de riesgo más frecuente en los casos de enfermedad de Binswanger comprobados anatomopatológicamente. Por tanto, las LSB representan fenómenos isquémicos relacionados tanto con una arteriosclerosis de los vasos perforantes de la sustancia blanca cerebral, siendo la HTA el factor más implicado, así como un posible componente hemodinámico favorecedor de hipoxia (con una disminución de la

Figura 4. Resonancia magnética cerebral en la que se observa una ténue hiperseñal de la sustancia blanca periventricular e imágenes nodulares hiperintensas en situación subcortical (secuencias potenciadas en T2).



presión de perfusión) ocasionado por la pérdida de la autorregulación cerebral observada en la HTA.

Existen diversos estudios que relacionan el nivel de PA con la presencia de LSB tanto de diseño transversal^{8,21,22,27} como longitudinal²³⁻²⁵, así como de la influencia del tratamiento antihipertensivo y del correcto control de presión. Un estudio reciente²⁶ demuestra que la extensión y severidad de las LSB no era diferente entre un grupo de hipertensos bien controlados con tratamiento farmacológico y un grupo control normotenso. Asimismo, Dufouil et al²⁴ mostraron en un estudio longitudinal (seguimiento medio de 4 años) que los hipertensos tratados y con la PA controlada tenían menos riesgo de presentar LSB que los hipertensos tratados y con la PA no controlada. Todo ello sugiere que un estricto control de la PA podría evitar la presencia o extensión de las LSB.

2.3.3. Prevalencia de lesiones cerebrales de sustancia blanca

Desde la introducción de la RM cerebral, la detección de LSB en pacientes asintomáticos de edad avanzada es un hecho relativamente común. La prevalencia de LSB es relativamente variable según los estudios en función de las características demográficas (influencia de la edad fundamentalmente) y clínicas (tratamiento antihipertensivo concomitante, enfermedad cardiovascular previa) de los sujetos incluidos, así como las diferentes escalas de medida de las LSB, que podrían haber añadido confusión en la valoración correcta de la presencia de LSB. En el estudio de Rotterdam²¹, uno de los más importantes al respecto, la prevalencia de LSB en una serie de 111 individuos (44 de ellos hipertensos) de 65 a 84 años de edad, era del 27%. Por su parte, en el estudio ARIC²² (Atherosclerosis Risk In

Communities Study), realizado en 1.920 individuos (49% hipertensos) de 55 a 72 años, era del 85%, mientras que en el Cardiovascular Health Study²⁷ realizado en una muestra de 3.301 pacientes mayores de 65 años (44% hipertensos) era del 87%. Shimada et al²⁸ estudiaron 28 normotensos y 20 hipertensos, de edades comprendidas entre 59-83 años, y encontraron una prevalencia de LSB de 25% y 40% respectivamente. Asimismo, en el estudio de Goldstein et al²⁹ realizado en 144 normotensos de edades entre 55-79 años, la prevalencia de LSB fue del 54,9% mientras que en el estudio de Lee et al³⁰ realizado en 994 individuos de 20-78 años (42,8% hipertensos) la prevalencia de lesiones cerebrales silentes (lacunar y leucoaraiosis) ajustada para la edad era de 5,1% (Tabla 1).

Si bien la presencia y severidad de las LSB aumenta con la edad formando parte del proceso involutivo, en todos los estudios se ha demostrado una asociación de las cifras de PA con la presencia y severidad de estas lesiones.

2.4. ARTERIOSCLEROSIS Y LESIONES CEREBRALES DE SUSTANCIA BLANCA

Anteriormente se ha comentado que la hipótesis más aceptada en la patogenia de las LSB es la mediada por un mecanismo vascular. Estudios necrópsicos mostraron que la existencia de LSB estaba asociada a la presencia de cambios degenerativos en arteriolas^{18,19}, sugiriendo que la arteriosclerosis de los vasos penetrantes cerebrales era el principal factor en la patogenia de las LSB. En este sentido existen estudios transversales que han relacionado medidas indirectas de aterosclerosis, como el grosor de la íntima media carotídea (GIM), con la presencia de LSB en la población general^{31,32}. De la misma manera, De

TABLA 1. Prevalencia de lesiones de sustancia blanca en diferentes estudios

AUTOR	POBLACIÓN	EDAD (AÑOS)	PREVALENCIA (%)	CITA
Breteler et al	111 sujetos (40% HTA)	65-84	27	21
Liao et al	1920 sujetos (49% HTA)	55-72	85	22
Longstreth et al	3301 sujetos (44% HTA)	≥65	87	27
Shimada et al	20 Hipertensos	59-83	40	28
	28 Normotensos		25	
Goldstein et al	144 sujetos	55-79	55	29
Lee et al	994 sujetos (43% HTA)	20-78	5*	30

*Prevalencia de infartos lacunares y lesiones de sustancia blanca ajustado para la edad

Leeuw et al³³ observaron una asociación longitudinal entre la presencia de aterosclerosis aórtica (determinada por radiografía abdominal) en edades medias de la vida con el desarrollo de LSB 20 años después (276 individuos; >30% hipertensos). Asimismo, se ha objetivado una relación inversa entre el índice de elasticidad de arterias de grande y pequeño calibre, determinado mediante el análisis de la onda de pulso de la arteria radial, con las LSB en sujetos de edad avanzada (24 individuos de 73-96 años)³⁴. Una disminución del índice de elasticidad de arterias pequeñas puede ser considerado como un marcador del grado de arteriolosclerosis. A su vez, esta disminución de la elasticidad se asocia a la presencia de una marcada arteriosclerosis de grandes vasos.

Por lo tanto, la existencia de LSB parece relacionada, en gran medida, con la intensidad del fenómeno aterosclerótico.

2.4.1. Flujo sanguíneo cerebral y lesiones de sustancia blanca

Como ya se ha comentado, las consecuencias fisiopatológicas de la ateromatosis en las arterias cerebrales (arterias musculares de mediano calibre), son una disminución de la adaptabilidad vascular, con la consiguiente pérdida de la capacidad vasodilatadora frente a las necesidades de oxígeno, lo que puede determinar una reducción de la reserva vascular cerebral, similar a la observada en la circulación coronaria de los hipertensos. En efecto, una de las repercusiones precoces y asintomáticas de la HTA sobre el corazón es la reducción de la reserva coronaria sin lesiones estenosantes en los vasos coronarios, lo que se atribuye a microangiopatía coronaria ligada al remodelado vascular de estos vasos y a la hipertrofia ventricular izquierda. Es muy probable que en la

circulación cerebral se produzca un fenómeno de remodelado vascular de similares características, que comporte una reducción de la reserva cerebral. La reserva hemodinámica cerebral, o reactividad cerebrovascular, es la capacidad residual de la circulación cerebral para poder aumentar el volumen de flujo sanguíneo cerebral ante determinados estímulos, gracias a la dilatación arteriolar, y depende tanto del estado de la circulación colateral como de la microcirculación.

La relación entre cambios en la hemodinámica cerebral y la presencia de LSB ha sido evaluada en varios estudios. Algunos de ellos han mostrado una disminución de la reactividad cerebrovascular en pacientes hipertensos mal controlados de larga evolución³⁵. Otros relacionan directamente la existencia de LSB con una disminución de la reactividad cerebrovascular (73 individuos ancianos; 56% hipertensos)³⁶. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de infarto por un mecanismo hemodinámico en aquellas circunstancias en las que exista un estímulo vasodilatador, como pudieran ser las hipotensiones nocturnas o el tratamiento antihipertensivo excesivo. Por otra parte, Tzourio et al³⁷ también objetivaron en un grupo de 628 individuos (63-75 años; 40% hipertensos) que aquellos con mayor severidad de LSB mostraban una velocidad del flujo sanguíneo cerebral menor, así como un aumento del índice de pulsatilidad (estimación del tono vascular distal).

No obstante, es preciso destacar que la mayoría de estos estudios son de diseño transversal, por lo que la “*dirección*” de la asociación entre la velocidad del flujo sanguíneo cerebral, o la reactividad cerebrovascular, y las LSB continúa siendo especulativa.

2.5. FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE LESIONES CEREBRALES DE SUSTANCIA BLANCA

En la mayoría de estudios, los factores de riesgo vascular que más se asocian a la presencia de LSB son la edad y la HTA⁸. Por lo que se refiere a la relación con otros factores de riesgo vascular convencionales, los resultados son más controvertidos, con estudios que han mostrado una asociación con la diabetes mellitus³⁸⁻⁴⁰, el consumo de tabaco^{41,42} o la hipercolesterolemia²¹, aunque también hay otros que no han evidenciado tal relación⁴³. Sin embargo, es preciso destacar que hay evidencias consistentes de la existencia de otros factores, además de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, que contribuyen al desarrollo de la arteriosclerosis⁴⁴. En efecto, en el proceso ateroscleroso intervienen toda una serie de sistemas, como el trombótico, el inflamatorio, o el nivel oxidativo del organismo, que también pueden ejercer un papel en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas.

Diversos estudios han determinado la posible relación entre distintos marcadores de aterogénesis y la presencia de LSB. Vermeer et al⁴⁵ observaron una asociación entre los niveles de homocisteína y la presencia de LSB en un estudio transversal realizado en 1077 individuos (60-90 años). En humanos, el mecanismo de incremento de riesgo que se ha asociado a valores altos de homocisteína es mediante una disfunción endotelial, como primer paso en la patogenia de la arteriosclerosis. El status oxidativo del organismo también se ha relacionado con la presencia de LSB. Así, Den Heijer et al⁴⁶ evidenciaron una asociación inversa entre los niveles de carotenoides plasmáticos y las LSB en un grupo de 203

individuos (60-90 años). Los carotenoides son antioxidantes y ejercen un papel protector sobre la aterosclerosis a través de la inhibición de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), que está considerada como uno de los primeros pasos en la aterosclerosis. De esta manera, la reducción del riesgo ateroscleroso puede asociarse a una reducción del riesgo de desarrollar LSB. En este mismo sentido, el estudio de Schmidt et al⁴⁷ también mostró una asociación entre valores bajos de vitamina E (vit E) sérica, otro conocido antioxidante, con un mayor riesgo de presentar LSB en un grupo de 355 individuos (45-70 años). Sin embargo, no está demostrado que suplementos de vit E prevengan el AVC⁴⁸.

La relación entre factores hemostásicos y la presencia de LSB es más controvertida. Así, Kario et al⁴⁹ no objetivaron ninguna asociación entre las LSB y varios factores de la hemostasia (factor von Willebrand, D-dímero, inhibidor del activador del plasminógeno 1, marcadores de generación de trombina) en un grupo de 123 hipertensos ancianos. El estudio ARIC²² tampoco encontró relación entre los valores de fibrinógeno y factor von Willebrand con la presencia de LSB, mientras que el estudio de Rotterdam²¹ sí evidenció una asociación positiva entre el fibrinógeno y la actividad del factor VII de la coagulación con la presencia de LSB en la RM cerebral. Estas discrepancias podrían estar relacionadas con las diferentes características de las muestras, en referencia a la edad, tratamiento antihipertensivo, inclusión de normotensos e hipertensos, o diabéticos, que podrían influir en la presencia o no de LSB.

2.6. SIGNIFICADO CLÍNICO DE LAS LESIONES CEREBRALES DE SUSTANCIA BLANCA

El significado clínico de las LSB es controvertido. Existen estudios que han mostrado que la presencia de LSB aumenta el riesgo para el desarrollo posterior de un AVC⁵⁰⁻⁵² y también que cuanto mayor es la extensión de la LSB el deterioro de la función cognitiva es más probable^{27,53-56}. En efecto, en diversos estudios realizados en pacientes que ya habían sufrido un ictus o bien tenían una demencia vascular, la presencia de LSB era un predictor para la aparición de nuevos episodios de ictus. De la misma manera, y en referencia a población aparentemente sana, uno de los pocos estudios longitudinales realizados hasta la fecha, y el de mayor tiempo de seguimiento (Media de 4,7 años), ha sido una cohorte de 1684 individuos (>62% hipertensos), de edades comprendidas entre 51-72 años, provenientes del estudio ARIC⁵⁷. Este estudio mostró que las personas con presencia de LSB en la RM cerebral tenían un mayor riesgo de presentar un ictus que las personas sin LSB (Riesgo Relativo 3,4; Intervalo de confianza del 95% 1,5-7,7), después de ajustar los valores para edad, sexo, raza, PA, diabetes, y hábito tabáquico.

En la población general, diversos estudios han mostrado una asociación entre la presencia de LSB y un deterioro de la función cognitiva^{27,53-56}, mientras que otros estudios no han objetivado tal relación⁵⁸⁻⁶⁰. Probablemente estas diferencias son debidas al empleo de distintos tests neuropsicológicos o diferentes escalas de valoración de la presencia de LSB. Asimismo, las diferentes características demográficas de los pacientes incluidos (distintas edades, hipertensos tratados, antecedentes de enfermedad cardiovascular) pueden haber influido en esos resultados. En referencia a la población hipertensa, Schmidt et al⁵⁴ no encontraron diferencias en los resultados de los tests neuropsicológicos entre hipertensos con LSB (n=12) y sin LSB (n=20). Sin embargo, los pacientes hipertensos tenían más

LSB (38%) que los controles (20%) y realizaron peor las pruebas neuropsicológicas que estos últimos, sugiriendo que el déficit cognitivo observado en hipertensos no estaba relacionado con la presencia de LSB. No obstante, en un estudio posterior, realizado por el mismo grupo con un mayor número de pacientes incluidos (89 pacientes; 50-80 años), se objetivó que los pacientes hipertensos tenían más LSB y realizaron peor los tests neuropsicológicos que los controles⁶¹. Además, los resultados de las pruebas neuropsicológicas fueron similares entre hipertensos y controles sin LSB. Los autores sugerían que la mayor presencia de LSB, y no la hipertensión *per se*, era la responsable del deterioro cognitivo asociado a la hipertensión. El estudio de Van Swieten et al⁵⁵ sí evidenció una relación entre la presencia de LSB y la función cognitiva en 34 hipertensos de edades comprendidas entre los 57-77 años. Asimismo, Swan et al⁶², en un estudio longitudinal realizado en 392 individuos de 68-79 años, mostraron que la PAS en la edad media de la vida es un predictor del desarrollo tanto de LSB como de deterioro cognitivo 15-20 años después.

2.7. DETECCIÓN PRECOZ DE LESIONES DE SUSTANCIA BLANCA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Como se ha comentado anteriormente, más de la tercera parte de los pacientes hipertensos fallece como consecuencia de complicaciones cerebrovasculares, ya sea en relación directa con la elevación de la PA, o con la ateromatosis vascular acelerada y agravada por la HTA. Es posible que ello sea debido a un diagnóstico tardío de la afectación cerebral asociada a la hipertensión, en relación a la dificultad de estudiar por métodos sencillos, incruentos y

económicamente justificables las lesiones iniciales de la afectación cerebral en la HTA. Esto no ocurre en el riñón donde el análisis de la creatinina y la microalbuminuria permite detectar con extraordinaria precocidad la posible afectación renal del hipertenso, técnicas que están disponibles y son asequibles a cualquier nivel de la asistencia sanitaria. De la misma manera, la realización de un ecocardiograma proporciona una valiosa información sobre la afectación cardíaca relacionada con la HTA. El conocimiento de cuáles son las lesiones iniciales de la afectación cerebral en la HTA y de posibles marcadores de daño cerebral precoz, mediante el estudio de pruebas sencillas, es uno de los retos de la medicina actual. El conocimiento de la existencia de determinados parámetros hemodinámicos, clínicos y biológicos asociados a la HTA que puedan relacionarse con la presencia de LSB podría condicionar importantes avances terapéuticos en la prevención de la enfermedad cerebrovascular clínica.

2.7.1. Relación entre presión arterial, variabilidad de la presión arterial y lesiones cerebrales de sustancia blanca

Existe una clara relación entre la severidad de la elevación de la PA y la presencia de LSB, objetivado tanto en estudios transversales^{8,21,22,27} como longitudinales²³⁻²⁵. En la revisión efectuada por Pantoni et al⁸, que incluía más de 160 publicaciones relacionadas con la presencia de LSB, la HTA era el factor de riesgo que más se asociaba a estas lesiones, además de la edad. El Cardiovascular Health Study²⁷ es el estudio con un mayor número de sujetos incluidos (3301 individuos de edad ≥ 65 años) en el que se mostraba una relación entre las cifras de PA clínica y la presencia y severidad de LSB. De Leeuw et al²⁵ determinaron la PA

en 1077 sujetos, de edades comprendidas entre 60 y 90 años, que fueron seguidos una media de 4,8 años tras lo cual se les practicó una RM cerebral. Los autores objetivaron que los individuos normotensos y los pacientes hipertensos tratados y bien controlados mostraban una menor presencia de LSB que los hipertensos mal controlados.

Uno de los posibles mecanismos postulados es que la hipertensión afecta a la microcirculación cerebral. Así, la elevación de la PA es capaz de inducir cambios funcionales y estructurales en las arteriolas terminales que irrigan la sustancia blanca cerebral, con la consecuente producción de isquemia. Ya se ha comentado que existen estudios que han sugerido la existencia de un mecanismo hemodinámico causante de una disminución del flujo sanguíneo cerebral. Existen estudios que han relacionado la presencia de LSB con episodios de hipotensión ortostática⁶³ en población anciana (>75 años), hipotensión post-prandial⁶⁴ en un grupo de hipertensos de edad ≥ 50 años o, en definitiva, un incremento de la variabilidad de la PA⁶⁵. La existencia de excesivos cambios de PA puede determinar una alteración de la perfusión cerebral, probablemente asociada a una vasoconstricción de las arterias cerebrales capaz de inducir isquemia. En este sentido, Krajewski et al⁶⁶ no objetivaron cambios en la velocidad del flujo sanguíneo cerebral de la arteria cerebral media, determinada mediante la técnica del Doppler transcraneal, en pacientes ancianos con hipotensión post-prandial, pero sí evidenciaron un mayor índice de pulsatilidad, estimación del tono vascular. Los autores sugerían la existencia de vasoconstricción de las arterias cerebrales después de las comidas, asociada al fenómeno de hipotensión post-prandial.

El perfil circadiano de la PA también se ha asociado a la existencia de LSB en población anciana hipertensa. De este modo, los pacientes hipertensos que no presentan una reducción nocturna de la PA en una monitorización ambulatoria de la PA de 24 horas (MAPA), o es inferior al 10% (patrón *non dipper*), y aquellos hipertensos con una reducción de la PA superior al 20% (*extreme dipper*) muestran mayor presencia de LSB que los pacientes con un patrón *dipper* (reducción nocturna de la PA entre 10%-20%)^{67,68}.

En definitiva, algunas evidencias sugieren que la existencia de una mayor variabilidad de la PA está asociada a la presencia de lesiones silentes cardiovasculares (hipertrofia del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica, infarto lacunar, LSB) y de trastornos clínicos (coronariopatía, insuficiencia cardíaca, AVC, demencia vascular)⁶⁹. No obstante, la mayoría de datos disponibles hasta la fecha hacen referencia a estudios efectuados en población anciana y, en la mayoría de casos, la inclusión de pacientes hipertensos bajo tratamiento farmacológico podría haber influido la presencia o no de LSB.

2.7.2. Relación entre la presencia de lesiones cerebrales de sustancia blanca y la afectación de órganos diana en la hipertensión arterial

Para la mayoría de autores, la presencia de LSB en un paciente hipertenso es un marcador precoz de lesión cerebral y, de hecho, la existencia de LSB es un factor pronóstico para el desarrollo posterior de un ictus, que es una de las complicaciones más frecuentes de la HTA. De esta manera, se puede definir a la LSB como una lesión de órgano diana (LOD) de la HTA, tal y como lo son la microalbuminúria, la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) o la retinopatía hipertensiva. La relación

entre diversas LOD se ha objetivado en varios estudios. Así, la presencia de una hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo se ha asociado a una mayor afectación renal (tanto niveles de microalbuminuria como de creatinina plasmática)^{70,71} o retiniana⁷¹. También existen estudios que han relacionado la presencia de LSB con la HVI^{27,47,72,73}, aunque otros no lo han objetivado^{28,49} probablemente debido a las diferentes características de las muestras (población anciana, tratamiento antihipertensivo concomitante). La posible relación entre el patrón geométrico de la HVI y la presencia de LSB en la población hipertensa no ha sido estudiada hasta la fecha. Asimismo, existen estudios que han relacionado la existencia de diversas formas de cardiopatía hipertensiva (insuficiencia cardíaca, coronariopatía, arritmias como la fibrilación auricular) con la presencia de LSB^{8,74}. Recientemente, Wong et al⁵⁷ han mostrado una relación entre la presencia de LSB y la existencia de una retinopatía microvascular, en 1684 individuos de edades comprendidas entre 51-72 años (>60% de ellos hipertensos).

2.8. GENÉTICA Y ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

El estudio de Framingham⁷⁵ ya evidenció una asociación positiva entre historia familiar de enfermedad cerebrovascular, paterna o materna, y riesgo de desarrollar un ictus, sugiriendo la existencia de factores genéticos en la patogenia del AVC. Sin embargo, la relación entre la presencia de determinados genes y el riesgo de desarrollar una enfermedad cerebrovascular es todavía hoy controvertida, pues los estudios epidemiológicos y experimentales muestran resultados contradictorios⁷⁶. En la mayoría de casos, los genes candidatos que se han estudiado son los que habían demostrado una relación con la enfermedad

coronaria. De este modo, se han evaluado genes implicados en el sistema hemostático (genes que codifican: Factor V, protrombina, Factor VII, Fibrinógeno, Factor XIII, Inhibidor del activador del plasminógeno 1, Glicoproteinas) el sistema renina-angiotensina (genes que codifican: enzima de conversión de la angiotensina, angiotensinógeno), la producción de óxido nítrico (gen que codifica la óxido nítrico sintasa endotelial), el metabolismo de la homocisteína (gen que codifica a la metileno tetrahidrofolato reductasa) y el metabolismo de los lípidos (genes que codifican: Apolipoproteína E, Apolipoproteína A1/CIII, Apolipoproteína B, Lipoprotein lipasa, Paraoxonasa 1) con resultados a favor y en contra en la mayoría de ellos.

El estudio del polimorfismo (Inserción/Delección -I/D-) del gen de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) y su relación con la enfermedad cerebrovascular es uno de los más evaluados, dada la conocida relación del sistema renina-angiotensina con el remodelado vascular y con la aterosclerosis. En efecto, el sistema renina-angiotensina juega un papel muy importante en la regulación de la PA y durante la última década diversos estudios han investigado una posible relación entre determinados polimorfismos de los genes relacionados con esta cascada enzimática y la hipertensión o sus complicaciones cardiovasculares. Sin embargo, los resultados hasta la fecha son contradictorios. En un metaanálisis⁷⁷ se encontró una asociación entre el alelo D del gen de la ECA y las complicaciones cardiovasculares (ictus y enfermedad coronaria) pero no así con la hipertensión arterial. Por el contrario, el alelo T del polimorfismo M235T del gen del angiotensinógeno se ha relacionado con la hipertensión arterial, pero no con las complicaciones ateroscleróticas.

En el metaanálisis realizado por Sharma⁷⁸, en el que se incluyeron 7 estudios de casos y controles (1196 casos y 722 controles) que valoraban la relación entre la presencia del alelo D del polimorfismo I/D del gen de la ECA y el AVC isquémico, sólo se demostró una asociación positiva con la presencia del genotipo DD. En uno de los pocos estudios prospectivos realizados⁷⁹, publicado recientemente, no se ha demostrado una relación entre el polimorfismo I/D del gen de la ECA y el riesgo posterior de desarrollar un AVC, aunque la muestra estaba compuesta sólo por varones que recibían ácido acetilsalicílico, como factor de confusión añadido.

En estudios realizados en población hipertensa, Kario et al⁸⁰ evidenciaron una relación entre la presencia de infartos lacunares, tanto silentes como sintomáticos, y la presencia del alelo D del gen de la ECA en pacientes hipertensos japoneses. Asimismo, Maeda et al⁸¹ también demostraron una mayor frecuencia del alelo D y el genotipo DD en hipertensos con historia familiar de AVC comparado con hipertensos sin historia familiar de AVC.

La relación entre niveles altos de homocisteína y riesgo de aterosclerosis⁸² también es uno de los principales puntos de interés de la investigación actual y ya existen estudios que demuestran una asociación entre niveles elevados de homocisteína y riesgo de desarrollar un AVC⁸³. Del mismo modo, se ha detectado recientemente que una mutación de la 5,10-metilenotetrahidrofolato reductasa (MTHFR), una de las principales enzimas que catalizan la remetilación de la homocisteína, provoca una disminución de la actividad enzimática, con el consiguiente aumento de los niveles de homocisteína⁸⁴. En este sentido, el estudio del polimorfismo alanina/valina (A/V)

del gen que codifica la 5,10-MTHFR y su relación con el riesgo de desarrollar un AVC, particularmente el genotipo VV, ha mostrado resultados contradictorios^{85,86}.

El estudio del polimorfismo del gen que codifica la apolipoproteína E (ApoE) también se ha relacionado con un mayor riesgo cardiovascular, concretamente el genotipo Apo E $\epsilon 4$ ⁸⁷, y existen estudios que también sugieren una relación con el AVC y con la demencia vascular⁸⁸. La Apo E juega un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis de los niveles de colesterol y el genotipo Apo E $\epsilon 4$ se asocia a niveles altos de LDL y, en consecuencia, a un mayor poder aterogénico.

2.8.1. Polimorfismos genéticos y lesiones de sustancia blanca cerebral

Como ya se ha comentado anteriormente, la edad y la HTA se confirman en la mayoría de estudios como los factores más íntimamente relacionados con el desarrollo de LSB, lo que sugiere la existencia de una isquemia cerebral crónica asociada a una enfermedad de pequeño vaso. Sin embargo, algunos estudios han objetivado que los factores vasculares explican sólo una parte de la incidencia y variabilidad de las LSB, sugiriendo así la existencia de otros factores, probablemente genéticos, relacionados con el desarrollo de LSB, al igual que ocurre con el AVC. De esta manera, Carmelli et al⁸⁹ mostraron en un estudio realizado en gemelos de sexo masculino (74 monocigotos y 71 dicigotos) que la susceptibilidad de presentar LSB estaba, en gran parte, determinada genéticamente (concordancia del 61% en gemelos monocigotos y 38% en dicigotos). La identificación de estos factores hereditarios es de suma

importancia dado que la presencia de LSB es un factor pronóstico para el desarrollo posterior de un AVC. En este sentido, son numerosos los estudios que han valorado la relación entre determinados polimorfismos genéticos y la presencia de LSB con resultados contradictorios. Dada la relación existente entre LSB y AVC, los genes candidatos a estudio han sido los que se han relacionado también con el AVC. Así, los genes más evaluados han sido los que se han asociado a la HTA, es decir, los relacionados con el sistema renina-angiotensina. Se desconoce si el papel que pueden ejercer determinados genotipos es a través de los efectos relacionados con los niveles de PA o, por el contrario, existen otros factores, como la estimulación de la síntesis de colágeno en la pared vascular o la proliferación de fibroblastos, que influyan en el desarrollo de LSB.

En relación al gen que codifica la ECA, un estudio objetivó una asociación positiva entre el genotipo DD y la presencia de LSB en un grupo de pacientes con demencia⁹⁰, mientras que otro realizado en 134 individuos de edades comprendidas entre 51-70 años no encontró tal asociación⁹¹. Con respecto al gen que codifica al angiotensinógeno (Metionina-Treonina; M235T), Schmidt et al⁹² encontraron una asociación positiva entre el genotipo TT y las LSB en un grupo de ancianos, mientras que el estudio de Takami et al⁹¹ (134 individuos de 51-70 años) no objetivó esta asociación. No obstante, es de destacar que en este último estudio no existían pacientes homocigotos para el genotipo MM. En referencia al gen que codifica al receptor tipo 1 de la angiotensina II (Adenina-Citosina; A1166C), un estudio mostró una relación entre el genotipo AC y las LSB, en comparación con el genotipo AA, aunque esta asociación sólo se apreciaba en el grupo de edad 51-60 años y no en el de

61-70 años⁹¹. Además, en este estudio no existían pacientes homocigotos para el genotipo CC. Verpillat et al⁹³ estudiaron el gen que codifica la aldosterona-sintasa (T344C), otro de los polimorfismos relacionados con el sistema renina-angiotensina, y encontraron una asociación positiva entre el genotipo TT y la presencia de LSB en hombres pero no en mujeres. Este último estudio, realizado en 845 individuos de edades comprendidas entre 63-75 años y con la inclusión de hipertensos tratados (37%) y pacientes diabéticos (7%), no evidenció ninguna asociación entre los polimorfismos del gen de la ECA y del angiotensinógeno con la presencia de LSB.

En resumen, las limitaciones de los estudios efectuados hasta la fecha no ofrecen una clara respuesta a la posible asociación entre los polimorfismos genéticos del sistema renina-angiotensina (los más relacionados con la HTA) y la presencia de LSB. Asimismo, la posible existencia de un efecto sinérgico entre estos polimorfismos no está aclarada.

Otros polimorfismos que se han evaluado en relación a la presencia de LSB son los que se asocian al metabolismo lipídico y al status oxidativo del organismo. Esta asociación se supone relacionada con el hecho de que una mayor aterogénesis en los vasos que nutren la sustancia blanca cerebral puede reducir la perfusión cerebral y promover lesiones isquémicas. En este sentido, Schmidt et al⁹⁴ realizaron un estudio de seguimiento a tres años en 264 individuos (Edad 44-75 años) en el que se valoró la posible asociación entre el polimorfismo del gen que codifica la enzima paraoxonasa (Metionina-Leucina; M54L) y la presencia y progresión de LSB. Los resultados mostraron que el genotipo LL era un predictor de la progresión de las LSB, al igual que la edad y

la PAD. Se ha observado que la paraoxonasa tiene efectos antioxidativos⁹⁵ que están mediados por la disminución de la peroxidación lipídica de las LDL. Un déficit de esta enzima puede provocar una mayor oxidación de la LDL con el consiguiente riesgo aterogénico.

Al igual que en el AVC, el polimorfismo del gen que codifica la Apo E, particularmente el genotipo Apo E ϵ 4, también se ha asociado a la presencia de LSB⁹⁶.

En resumen, la HTA, además de la edad, es el factor de riesgo que más se asocia a la presencia de LSB. De hecho, para la mayoría de autores, estas lesiones son consideradas como un marcador precoz de lesión cerebral en la HTA y relacionadas con el proceso ateroscleroso. No obstante, su etiopatogenia es compleja y supone la implicación de factores genéticos. La relación entre las LSB y los diferentes parámetros clínicos y biológicos asociados a la HTA no está suficientemente definida. Por otra parte, la mayoría de estudios realizados hasta la fecha se han efectuado en población anciana, o en un amplio rango de edades, o se han incluido pacientes hipertensos con tratamiento antihipertensivo, factores todos ellos que han podido actuar como factores de confusión y enmascarar los resultados.

3. OBJETIVOS

Determinar la prevalencia de lesiones silentes de la sustancia blanca cerebral en individuos de mediana edad afectados de hipertensión arterial esencial nunca tratada, sin otros factores de riesgo cardiovascular ni enfermedad clínica.

Evaluar la relación entre la presencia de lesiones silentes de la sustancia blanca cerebral y las cifras de presión arterial, determinada tanto en la clínica como por monitorización ambulatoria durante 24 horas, en este grupo de pacientes.

Valorar la posible asociación entre la presencia de lesiones silentes de la sustancia blanca cerebral y parámetros cronobiológicos de la presión arterial, tales como el perfil circadiano, y la variabilidad.

Evaluar la existencia de una relación entre la presencia de lesiones silentes de la sustancia blanca cerebral y la afectación silente de otros órganos diana en la hipertensión arterial, particularmente, la afectación cardíaca en forma de hipertrofia ventricular izquierda.

Analizar si existe una asociación entre la presencia de lesiones de sustancia blanca cerebral y determinados factores bioquímicos, hormonales y genéticos relacionados con la hipertensión arterial esencial.

4. INVESTIGACIÓN Y RESULTADOS

**1. LESIONES SILENTES DE LA SUSTANCIA BLANCA CEREBRAL
EN PACIENTES HIPERTENSOS DE MEDIANA EDAD**

SILENT CEREBRAL WHITE MATTER LESIONS IN MIDDLE-AGED
ESSENTIAL HYPERTENSIVE PATIENTS

Cristina Sierra, Alejandro de la Sierra, Josep Mercader, Elisenda Gómez-
Angelats, Alvaro Urbano-Márquez, Antonio Coca

JOURNAL OF HYPERTENSION 2002;20:519-524

(Páginas 45-50)

SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS MÁS DESTACADOS

Se analiza la presencia o ausencia de lesiones silentes de la sustancia blanca cerebral en un grupo de 66 individuos de mediana edad, afectos de hipertensión arterial esencial nunca tratada. Asimismo, se comparan las cifras de presión arterial y perfil cronobiológico de este grupo de pacientes en función de la presencia o no de LSB. De la misma manera, se comparan las características clínicas, bioquímicas y hormonales.

Veintisiete (41%) pacientes hipertensos nunca tratados, de edades comprendidas entre 50-60 años, muestran lesiones silentes de sustancia blanca cerebral en la resonancia magnética.

La existencia de LSB está relacionada con la severidad de las cifras de PA. Es decir, los pacientes hipertensos con una PA más elevada, tanto en la consulta como en la monitorización ambulatoria de 24 horas, muestran una mayor presencia de LSB. Asimismo, la elevación de la presión de pulso también se asocia a la presencia de lesiones cerebrales.

El perfil circadiano de la PA y la variabilidad de la PA a largo plazo no se han asociado a la existencia de estas lesiones. No obstante, los pacientes con lesiones silentes cerebrales muestran una menor reducción de la frecuencia cardíaca durante el periodo nocturno de la monitorización de 24 horas que los pacientes sin lesiones.

No se observan diferencias significativas entre los hipertensos con y sin LSB por lo que respecta a la distribución de sexos o índice de masa corporal. Asimismo, los pacientes hipertensos con y sin LSB no muestran diferencias respecto a parámetros bioquímicos (glucosa plasmática basal, creatinina, ácido úrico, perfil lipídico, hematocrito), ni hormonales (insulina, noradrenalina, renina, aldosterona), con excepción de los niveles de calcio intraplaquetario, que son significativamente superiores en los pacientes con lesiones. El hecho de que los pacientes hipertensos con lesiones tengan una PA más alta puede explicar la elevación del calcio intraplaquetario.

**2. CORRELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE LESIONES SILENTES
DE LA SUSTANCIA BLANCA CEREBRAL Y LA MASA
VENTRICULAR IZQUIERDA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL
ESENCIAL**

CORRELATION BETWEEN SILENT CEREBRAL WHITE MATTER
LESIONS AND LEFT VENTRICULAR MASS AND GEOMETRY IN
ESSENTIAL HYPERTENSION

Cristina Sierra, Alejandro de la Sierra, Juan Carlos Paré, Elisenda Gómez-
Angelats, Antonio Coca

AMERICAN JOURNAL OF HYPERTENSION 2002;15:507-512

(Páginas 55-60)

SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS MÁS DESTACADOS

Se comparan las características ecocardiográficas de un grupo de 62 pacientes de mediana edad afectos de hipertensión arterial esencial nunca tratada en función de la presencia o ausencia de lesiones silentes de la sustancia blanca cerebral.

Los pacientes hipertensos con presencia de LSB presentan un índice de masa ventricular izquierda significativamente superior al grupo de pacientes sin lesiones cerebrales. El aumento del índice de masa ventricular izquierda en los pacientes con LSB es debido a valores superiores en el grosor tanto del septo interventricular como de la pared posterior del ventrículo izquierdo. Por el contrario, los valores del diámetro de la cavidad ventricular no difieren entre hipertensos con y sin LSB.

De la misma manera, la prevalencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo en hipertensos con lesiones silentes cerebrales es superior a la observada en pacientes sin lesiones. Sin embargo, la significación estadística de esta relación se pierde al ajustar por las cifras de PA, dado que los pacientes con lesiones cerebrales tenían una PA más elevada que los pacientes sin lesiones.

Los pacientes hipertensos con LSB muestran una mayor prevalencia de hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo que los pacientes sin lesiones, independientemente de las cifras de PA.

**3. POLIMORFISMOS GENÉTICOS DEL SISTEMA RENINA-
ANGIOTENSINA Y LESIONES DE LA SUSTANCIA BLANCA
CEREBRAL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL**

RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM GENETIC POLYMORPHISMS AND
CEREBRAL WHITE MATTER LESIONS IN ESSENTIAL HYPERTENSION

Cristina Sierra, Antonio Coca, Elisenda Gómez-Angelats, Esteban Poch, Javier
Sobrino, Alejandro de la Sierra

HYPERTENSION 2002;39:343-347.

(Páginas 65-69)

SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS MÁS DESTACADOS

Se analizan tres polimorfismos genéticos del sistema renina-angiotensina (polimorfismo I/D del gen de la enzima de conversión de la angiotensina, gen M235T del angiotensinógeno, gen A1166C del receptor tipo 1 de la angiotensina II), en un grupo de 60 individuos de mediana edad afectados de hipertensión arterial esencial. Se comparan los diferentes polimorfismos genéticos en función de la presencia o ausencia de lesiones silentes de la sustancia blanca cerebral en este grupo de hipertensos.

La distribución de genotipos y frecuencia de alelos del gen M235T del angiotensinógeno y del gen A1166C del receptor tipo 1 de la angiotensina II no muestran diferencias entre los pacientes hipertensos con y sin LSB.

Los pacientes hipertensos con LSB muestran una mayor prevalencia del genotipo DD del gen de la enzima de conversión de la angiotensina que los hipertensos sin lesiones cerebrales, independientemente de las cifras de PA. De la misma manera los hipertensos con lesiones presentan una mayor frecuencia del alelo D que los pacientes sin lesiones.

5. DISCUSIÓN

Sin considerar la edad, la HTA se confirma en la mayoría de estudios como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de LSB⁸. Aunque la etiopatogenia y el significado clínico de estas lesiones no están todavía aclarados, para la mayoría de autores representan una forma subclínica de isquemia cerebral y su presencia en un paciente hipertenso debe ser considerada como una afectación cerebral precoz. En efecto, la presencia de LSB aumenta el riesgo para el desarrollo posterior de un AVC^{50,52,57}, una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes hipertensos, así como un deterioro de la función cognitiva o desarrollo de una demencia vascular^{27,53-56}.

Los resultados de la presente Tesis Doctoral muestran que la prevalencia de LSB en un grupo de pacientes hipertensos de mediana edad es del 41%. La prevalencia de LSB en los distintos estudios realizados hasta la fecha oscila entre 5%-55%. Esta gran discordancia está ocasionada, probablemente, por las características de los pacientes incluidos en cada estudio, así como por el criterio utilizado para la valoración de la presencia de LSB. En efecto, la mayoría de estudios han incluido una mezcla de sujetos normotensos e hipertensos, o bien muestras con un amplio rango de edades, o sólo individuos de edad >65 años. Asimismo, en algunos estudios se consideraba el diagnóstico de HTA cuando las cifras de PA eran >160/95 mmHg^{21,23-26,72}, o bien se incluían pacientes hipertensos tratados farmacológicamente^{21-25,28,67,68}, añadiendo así mayor confusión en relación a la posible influencia del tratamiento antihipertensivo o del control de la PA, en la incidencia de LSB.

El presente estudio incluye una muestra homogénea compuesta por pacientes hipertensos de mediana edad (50-60 años; Edad media 54) que nunca

habían recibido tratamiento antihipertensivo. Asimismo, se han excluido pacientes afectados de diabetes mellitus, con un consumo elevado de alcohol, o con una estenosis carotídea >50%, todos ellos factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cerebrovascular. De la misma manera, los pacientes incluidos en este estudio eran pacientes asintomáticos, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular.

Los resultados del presente trabajo confirman lo observado en anteriores estudios con respecto a la relación entre la severidad de las cifras de PA y la existencia de LSB^{8,23-25}. En efecto, los pacientes hipertensos con una PA clínica más elevada, tanto sistólica como diastólica muestran una mayor presencia de LSB. Otra de las características que otorga más importancia a la relación entre la presencia de LSB y la severidad de la HTA es la confirmación de dicha relación con la MAPA. Es conocido el hecho de que la PA obtenida durante un periodo de 24 horas se correlaciona mejor con otros marcadores de LOD como la HVI o la microalbuminúria. El presente estudio enfatiza este hecho al encontrar una asociación entre las cifras de PA obtenidas por MAPA y la presencia de LSB.

Otro de los datos interesantes del estudio es la asociación entre la elevación de la presión de pulso y la presencia de LSB. Para algunos autores, la presión de pulso (diferencia entre PAS y PAD) es un mejor predictor de riesgo cardiovascular que las propias cifras de PAS y PAD por separado y, en los últimos años, se han aportado datos muy convincentes para considerar la presión de pulso como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de morbimortalidad cardiovascular^{97,99}. Hasta la fecha sólo un estudio había

relacionado la presión de pulso en la consulta con la severidad de las LSB en una muestra de individuos de mayor edad (55-72 años)¹⁰⁰.

El perfil circadiano de la PA no se ha asociado a la existencia de LSB en el presente trabajo. El estudio de Shimada et al^{28,68} sí evidenció una asociación entre la presencia de lesiones silentes cerebrovasculares (que incluían tanto lacunares como LSB) y el ritmo circadiano. Así, los pacientes con un perfil *non-dipper* (reducción de la PA nocturna menor del 10%) y los *extreme-dipper* (reducción de la PA nocturna superior al 20%) presentaban más lesiones cerebrales que los pacientes con un perfil *dipper* (reducción nocturna de la PA entre 10%-20%). Esta discordancia podría estar relacionada por las características de las muestras, como se ha mencionado anteriormente. En este sentido, es preciso comentar que los individuos del estudio de Shimada et al tenían más edad y algunos de ellos recibían tratamiento antihipertensivo. En otro estudio que también valoraba el perfil circadiano de la PA se objetivó una asociación entre una mayor reducción nocturna de la PA y la presencia de lesiones periventriculares en mujeres de edad 65-75 años, pero no así en hombres, ni en individuos de 55-64 años¹⁰¹. Es posible que diferencias en la distribución por sexos de los grupos, así como en los valores de PA hayan interferido en estos resultados. Asimismo, tanto en el mencionado estudio como en el de Shimada et al, las lecturas de PA durante la monitorización se realizaban cada 30 minutos. En el presente trabajo las determinaciones de la PA se efectuaban cada 15 minutos para obtener un mayor número de medidas y una mejor valoración del perfil circadiano.

Al igual que el perfil circadiano, la variabilidad de la PA a largo plazo no se ha relacionado con la presencia de LSB en el presente estudio. La variabilidad a largo plazo se define como la desviación standard del promedio de PA de 24 horas. Existen estudios que han relacionado la variabilidad de la PA con la lesión de órgano diana (corazón, riñón, retina) en la hipertensión arterial¹⁰². Sin embargo, la relación con una afectación cerebral no está aún establecida. Un estudio ha relacionado la variabilidad de la PAS en la edad media (45-64 años), calculada a partir de diversas determinaciones de PA en la consulta durante 6 años, con el desarrollo posterior de LSB en un grupo de 575 individuos⁶⁵. Asimismo, Goldstein et al²⁹ mostraron una asociación entre la variabilidad de la PAS, sólo durante el periodo diurno, y la existencia de LSB. Por el contrario, el estudio de Shimada et al, realizado en 73 individuos normo e hipertensos de edad avanzada, no objetivó una relación entre la variabilidad de la PA y la presencia tanto de infartos lacunares como de LSB. Asimismo, en un grupo de 25 pacientes hipertensos tratados con enfermedad cerebral de pequeño vaso conocida (13 con enfermedad de Binswanger y 12 con un infarto lacunar sintomático) no se demostró una asociación entre la presencia de LSB y la variabilidad de la PA, definida como la desviación standard del promedio de valores de la PA obtenidos durante un registro de 24 horas¹⁰³. En general, se acepta que para una correcta valoración de la variabilidad de la PA es necesaria una monitorización continua, y no intermitente, de la PA y, en todo caso, se debe considerar todo el periodo de 24 horas y no periodos más cortos¹⁰⁴.

Otro de los hallazgos interesantes del presente estudio, y contrariamente a lo observado con el perfil circadiano y la variabilidad de la PA, es la existencia

de una menor reducción nocturna de la frecuencia cardíaca (FC) y una menor variabilidad de la misma en los hipertensos con LSB, en comparación con los pacientes sin LSB. En un trabajo anterior ya se objetivó una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (FC), determinada mediante análisis espectral de una monitorización electrocardiográfica de 24 horas, en pacientes que habían sufrido un AVC isquémico o un infarto lacunar¹⁰⁵. De la misma manera, en un subgrupo de 2501 individuos aparentemente sanos del estudio de Framingham¹⁰⁶ (edad media 53 años), se asoció una reducción de la variabilidad de la FC con un mayor riesgo de presentar un evento cardíaco (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica). Las alteraciones en la actividad del sistema nervioso autónomo y del sistema renina-angiotensina se han relacionado con la variabilidad de la FC. También recientemente se han implicado factores genéticos en la variabilidad de la FC¹⁰⁷. La propia elevación de la PA se ha asociado a una reducción de la variabilidad de la FC, aunque en el presente estudio tanto el descenso nocturno como la variabilidad de la FC son independientes de las cifras de PA. Una disfunción del sistema nervioso autónomo, con un desequilibrio entre los sistemas simpático y parasimpático, es la hipótesis más aceptada para relacionar la reducción de la variabilidad de la FC con la patogenia de las lesiones vasculares cerebrales^{105,108}. No obstante, la relación entre la reducción de la variabilidad de la FC y las LSB detectada en el presente estudio, si bien no se había evidenciado anteriormente, se ha de tomar con precaución puesto que la variabilidad de la FC se ha determinado mediante monitorización intermitente de PA y no mediante monitorización continua electrocardiográfica .

Como se ha comentado anteriormente, la presencia de LSB aumenta el riesgo para el desarrollo posterior de un AVC y de un deterioro cognitivo. En este sentido, la existencia de una HVI, que es una de las lesiones de órganos diana más frecuente en el paciente hipertenso, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de morbimortalidad cardiovascular^{109,110}. Bikkina et al¹¹¹ demostraron una asociación entre la masa del ventrículo izquierdo y el riesgo de presentar un AVC, en un grupo de población anciana proveniente del estudio de Framingham. Además, la existencia de una hipertrofia de tipo concéntrico, patrón geométrico más característico de una elevación de la presión arterial mantenida, se ha relacionado con la existencia de lesión de órgano diana a otros niveles, como la afectación renal^{70,71} o la retiniana⁷¹. Sin embargo, la posible relación entre la presencia de LSB y la HVI, y especialmente del tipo de hipertrofia del ventrículo izquierdo, no se había evaluado hasta la fecha.

Los resultados de este estudio han mostrado que los pacientes hipertensos con LSB presentan un índice de masa ventricular izquierda significativamente superior al grupo de pacientes sin lesiones cerebrales. Este aumento del índice de masa ventricular izquierda en los pacientes con LSB es debido a valores superiores en el grosor tanto del septo interventricular, como de la pared posterior del ventrículo izquierdo, sin haber objetivado diferencias en los valores del diámetro de la cavidad ventricular entre hipertensos con y sin LSB.

La prevalencia de HVI en hipertensos con lesiones silentes cerebrales es superior a la observada en pacientes sin lesiones. No obstante, al realizar el ajuste estadístico, dado que los hipertensos con LSB presentan unas cifras de PA

significativamente mayores, este dato no es independiente de los valores de la PA. El grado de HVI observado en pacientes hipertensos muestra una correlación pobre con la PA en algunos estudios¹¹² y se ha especulado con la existencia de factores humorales capaces de modular la hipertrofia en respuesta a una sobrecarga de presión¹¹³. Estos factores incluyen, fundamentalmente, la endotelina y la angiotensina II, aunque también se ha relacionado la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) con la HVI¹¹⁴. Algunos estudios previos sobre la relación entre la presencia de HVI y LSB son contradictorios, con estudios que sí han mostrado tal asociación^{27,47,72,73} y otros no^{28,49}. La heterogeneidad de los resultados también podría estar en consonancia con la heterogeneidad de las muestras en los diferentes estudios (edad avanzada^{27,28,49}, antecedentes de cardiopatía previa^{27,47}, tratamiento antihipertensivo concomitante^{28,49,72}) o con el método utilizado para la evaluación de la HVI, que podrían influenciar en la presencia tanto de HVI como de LSB.

En la presente Tesis Doctoral se han incluido pacientes hipertensos que nunca habían recibido tratamiento antihipertensivo, a diferencia de la mayoría de estudios en los que este aspecto no se ha tenido en cuenta. De esta manera, se intentaba evitar la posible influencia que el tratamiento puede ejercer en el desarrollo tanto de LSB^{22,24,26} como de HVI¹¹⁵. Además, se ha utilizado la ecocardiografía, método con mayor sensibilidad, y no el electrocardiograma para la evaluación de la HVI¹¹⁶.

Al analizar el patrón geométrico de la masa del ventrículo izquierdo se ha objetivado que los pacientes hipertensos con LSB muestran una mayor prevalencia de hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo que los pacientes

sin lesiones, independientemente de las cifras de PA. Hasta la fecha, se había relacionado la hipertrofia concéntrica con una mayor repercusión de órgano diana a nivel renal y retiniano^{70,71}, pero no existían estudios que hubieran relacionado este tipo de hipertrofia con la presencia de LSB.

Como ya se ha comentado, la mayoría de estudios coinciden en señalar a la edad, la HTA, la diabetes mellitus y una historia previa de enfermedad cardiovascular (AVC, cardiopatía), como los principales factores implicados en la patogenia de las LSB⁸. No obstante, recientemente también se ha sugerido la existencia de un marcado componente hereditario en la susceptibilidad de desarrollar LSB⁸⁹. Se desconoce si estos factores genéticos actúan de una manera directa e independiente como factores de riesgo, o bien modulan el efecto de los factores de riesgo cardiovascular clásicos. De la misma manera, la HTA también muestra una agregación familiar y se calcula que la variabilidad de la PA está determinada genéticamente aproximadamente un 40%¹¹⁷.

De este modo, la estrecha relación observada en la mayoría de estudios entre la HTA y la presencia de LSB, sugiere la posible participación de unos genes comunes para ambas patologías. En este sentido, es conocido que el sistema renina-angiotensina juega un papel muy relevante en la vasoconstricción, balance hidroelectrolítico y remodelado vascular, así como, en definitiva, en la regulación de la PA¹¹⁸. También la evidencia científica sugiere que la ECA interviene en el remodelado vascular de las arterias de ratas hipertensas que desarrollan un ictus¹¹⁹, así como en las LSB en humanos¹⁸. Los niveles de ECA plasmáticos se han asociado a la existencia de enfermedad cardiovascular y se suponen determinados, en parte, por el polimorfismo del gen de la ECA.

Varios estudios han mostrado una relación entre distintos polimorfismos genéticos del sistema renina-angiotensina (polimorfismo I/D del gen de la ECA, gen M235T del angiotensinógeno, gen A1166C del receptor tipo 1 de la angiotensina II), y la HTA¹²⁰⁻¹²², así como con complicaciones ateroscleróticas (enfermedad coronaria, AVC)⁷⁷. En particular, en pacientes hipertensos se ha objetivado que el genotipo DD del gen de la ECA es un factor de riesgo para el desarrollo de un AVC⁸⁰.

En el presente estudio hemos observado que la presencia de LSB está asociada con el polimorfismo I/D del gen de la ECA en pacientes hipertensos de mediana edad. De este modo, los pacientes hipertensos con LSB muestran una mayor prevalencia del genotipo DD del gen de la ECA que los hipertensos sin lesiones cerebrales, independientemente de las cifras de PA. Del mismo modo, los hipertensos con lesiones presentan una mayor frecuencia del alelo D que los pacientes sin lesiones. Previamente, un estudio realizado en un grupo de individuos ancianos afectados de demencia había encontrado una asociación entre el genotipo DD del gen de la ECA y la presencia de LSB sólo en aquellos pacientes con antecedentes de AVC⁹⁰.

Al analizar otros polimorfismos relacionados con el sistema renina-angiotensina, como el gen M235T del angiotensinógeno o el gen A1166C del receptor tipo 1 de la angiotensina II, no hemos objetivado ninguna relación con la presencia de LSB. Por el contrario, Schmidt et al⁹² sí observaron una asociación entre el genotipo TT del gen del angiotensinógeno y la presencia de LSB. Es preciso matizar que en aquel estudio la muestra estaba compuesta por individuos normotensos e hipertensos de edad más avanzada (50-75 años) y que

el 37% de ellos tenía antecedentes de enfermedad cardíaca, factores que pueden influenciar la presencia de LSB. Por el contrario, en el estudio de Takami et al⁹¹ tampoco se demostró una asociación entre el polimorfismo del gen del angiotensinógeno y la presencia de lesiones periventriculares en un grupo de individuos normotensos e hipertensos.

Por lo que respecta a la asociación entre el gen A1166C del receptor tipo 1 de la angiotensina II y la presencia de LSB, en un estudio⁹¹ previo se objetivó que individuos de mediana edad (51-60 años) normotensos e hipertensos con el genotipo AC, mostraban un mayor grado de lesiones periventriculares que los individuos con el genotipo AA, mientras que esta asociación no existía en los individuos de mayor edad (61-70 años). Es preciso destacar que en este estudio no se incluyeron individuos con el genotipo CC.

Tampoco hemos objetivado un posible efecto sinérgico entre estos 3 genes y la presencia de LSB. Sólo un estudio¹²³ hasta la fecha ha detectado una interacción positiva entre el genotipo TT del gen del angiotensinógeno y el genotipo DD del gen de la ECA con la presencia de AVC. Sin embargo, no se han realizado estudios que valoren la presencia o ausencia de un efecto sinérgico entre estos 3 genes y las LSB.

6. CONCLUSIONES FINALES

1. La presencia de lesiones silentes de la sustancia blanca cerebral en un grupo de pacientes hipertensos de mediana edad, nunca tratados, es frecuente (41%).
2. La existencia de lesiones de sustancia blanca cerebral está relacionada con la severidad de las cifras de presión arterial, tanto medida en la consulta como por monitorización ambulatoria de 24 horas, sin que se objetive una asociación con el perfil circadiano o la variabilidad a largo plazo de la presión arterial.
3. Los pacientes hipertensos con lesiones de sustancia blanca cerebral presentan un menor descenso nocturno de la frecuencia cardíaca, y una menor variabilidad de la misma en la monitorización ambulatoria de 24 horas, que los hipertensos sin lesiones cerebrales.
4. Los pacientes hipertensos con lesiones silentes de sustancia blanca cerebral muestran una mayor prevalencia de hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo que los pacientes sin lesiones, sin que estas diferencias puedan ser atribuidas a mayores niveles de presión arterial.
5. Los pacientes hipertensos con lesiones silentes de sustancia blanca cerebral muestran una mayor prevalencia del genotipo DD del gen de la enzima de conversión de la angiotensina que los hipertensos sin lesiones cerebrales, independientemente de las cifras de presión arterial

6. Todo ello sugiere que en la historia natural del proceso hipertensivo, el desarrollo de lesiones estructurales silentes es muy precoz y que dichas lesiones evolucionan en paralelo en distintos órganos diana, tales como el corazón y el cerebro. Probablemente, son el resultado de fenómenos de remodelado cardiovascular y del proceso ateroscleroso que la hipertensión induce y acelera.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Kannel WB, Wolf PA, Verter MS, McNamara PM. Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1970;214:301-310.
2. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-774.
3. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. *Arch Intern Med* 1993;153:598-615.
4. National Stroke Association. Stroke prevention: the importance of risk factors. *Stroke* 1991;1:17-20.
5. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-838.
6. Wolf PA, Cobb JL, D'Agostino RB. Epidemiology of stroke. En: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, Eds. *Stroke. Pathophysiology, Diagnosis and Management*. New York; Churchill Livingstone 1992;3-27.
7. Silver FL, Norris JW, Lewis AJ, Hachinski VC. Early mortality following stroke. A prospective review. *Stroke* 1984;15:492-496.
8. Pantoni L, García JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report. A review. *Stroke* 1995;26:1293-1301.

9. Powers WJ. Acute hypertension after stroke: The scientific basis for treatment decisions. *Neurology* 1993;43:461-467.
10. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral blood flow and its pathophysiology in hypertension. *Am J Hypertens* 1989;2:486-492.
11. Armario P, Hernández del Rey R, Pardell H. Hipertensión arterial y circulación cerebral. *Hipertensión* 1993;1:19-24.
12. De la Sierra A, Coca A. Relaciones entre la hipertensión arterial y la arteriosclerosis. En: Díez J, Coca A, Eds. *Enfermedad vascular e hipertensión arterial*. Madrid; Harcourt Brace, 1997;109-125.
13. Bondjers G, Glukhova M, Hansson GK, Postnov YV, Reidy MA, Schwartz SM. Hypertension and atherosclerosis. Cause and effect, or two effects with one unknown cause? *Circulation* 1991;84:VI-2 – VI-16.
14. Rossi GP, Pavan E, Pessina AC. Role of genetic, humoral, and endothelial factors in hypertension-induced atherosclerosis. *J Cardiovas Pharmacol* 1994; 23:S75-S84.
15. Wayne A. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: A new perspective. *Hypertension* 1995; 25: 155-161.
16. Martínez-Vila E, Irimia P. Hipertensión arterial y enfermedad cerebrovascular. En: Díez J, Coca A, Eds. *Enfermedad vascular e hipertensión arterial*. Madrid; Harcourt Brace, 1997;231-244.
17. Awad IA, Johnson PC, Spetzler RF, Hodak JA. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. II. Post-mortem pathological correlations. *Stroke* 1986;17:1090-1097.

18. Van Swieten JC, van den Hout JH, van Ketel BA, Hijdra A, Wokke JH, van Gijn J. Periventricular lesions in the white matter on magnetic resonance imaging in the elderly: a morphometric correlation with arteriolosclerosis and dilated perivascular spaces. *Brain* 1991;114:761-774.
19. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* 1993;43:1683-1689.
20. Mirsen TR, Lee DH, Wong CJ. Clinical correlates of white matter changes on magnetic resonance imaging scans of the brain. *Arch Neurol* 1991;48:1015-1021.
21. Breteler MMB, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JHW, et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: The Rotterdam Study. *Neurology* 1994;44:1246-1252.
22. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: The ARIC Study. *Stroke* 1996;27:2262-2270.
23. Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P, Schmidt H, Hartung HP. MRI white matter hyperintensities. Three-year follow-up of the Austrian Stroke Prevention Study. *Neurology* 1999;53:132-139.
24. Dufouil C, de Kersaint-Gilly A, Besançon V, Levy C, Auffray E, Brunnereau L, et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities. The EVA MRI Cohort. *Neurology* 2001;56:921-926.

25. De Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JCM, Hofman A, van Gijn J, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 2002;125:765-772.
26. Fukuda H, Kitani M. Differences between treated and untreated hypertensive subjects in the extent of periventricular hyperintensities observed on brain MRI. *Stroke* 1995; 26:1593-1597.
27. Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis ChA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27:1274-1282.
28. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Ozawa T. Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure. *Hypertension* 1990;16:692-699.
29. Goldstein IB, Bartzokis G, Hance DB, Shapiro D. Relationship between blood pressure and subcortical lesions in healthy elderly people. *Stroke* 1998;29:765-772.
30. Lee S, Park S, Ki H, Gwon H, Chung Ch, Byun H, et al. Prevalence and risk factors of silent cerebral infarction in apparently normal adults. *Hypertension* 2000;36:73-77.
31. Bots ML, van Swieten JC, Breteler MMB, de Jong PTVM, van Gijn J, Hofman A, et al. Cerebral white matter lesions and atherosclerosis in the Rotterdam Study. *Lancet* 1993;341:1232-1237.
32. Manolio TA, Burke GL, O'Leary DH, Evans G, Beauchamp N, Knepper L, et al for the CHS Collaborative Research Group. Relationships of

- cerebral MRI findings to ultrasonographic carotid atherosclerosis in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:356-365.
33. De Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JCM, Hofman A, van Gijn J, et al. Aortic atherosclerotic at middle age predicts cerebral white matter lesions in the elderly. *Stroke* 2000;31:425-429.
 34. Duprez DA, De Buyzere ML, Van den Noortgate N, Simoons J, Achten E, Clement DL, et al. Relationship between periventricular or deep white matter lesions and arterial elasticity indices in very old people. *Age Ageing* 2001;30:325-330.
 35. Sugimori H, Ibayashi S, Irie K, Nagao T, Fujii K, Sadoshima S, et al. Cerebral hemodynamics in hypertensive patients compared with normotensive volunteers. A transcranial doppler study. *Stroke* 1994;25:1384-1389.
 36. Bakker SLM, de Leeuw FE, de Groot JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Cerebral vasomotor reactivity and cerebral white matter lesions in the elderly. *Neurology* 1999;52:578-583.
 37. Tzourio C, Lévy C, Dufouil C, Touboul PJ, Ducimetrière P, Alpérovitch A. Low cerebral blood flow velocity and risk of white matter hyperintensities. *Ann Neurol* 2001;49:411-414.
 38. Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, Offenbacher H, Gindl K, Payer F, et al. Magnetic resonance imaging signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter: a comparative study between stroke patients and normal volunteers. *Arch Neurol* 1992;49:825-827.

39. Erkinjuntti T, Gao F, Lee DH, Eliasziw M, Merskey H, Hachinski VC. Lack of difference in brain hyperintensities between patients with early Alzheimer's disease and control subjects. *Arch Neurol* 1994;51:260-268.
40. Kamide K, Rakugi H, Nakano N, Ohishi M, Nakata Y, Takami S, et al. Insulin resistance is related to silent cerebral infarction in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10:1245-1249.
41. Fukuda H, Kitani M. Cigarette smoking is correlated with the periventricular hyperintensity grade on brain magnetic resonance imaging. *Stroke* 1996;27:645-649.
42. Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, Cooper L, Kraut MA, Toole JF. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke* 1998;29:913-917.
43. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MMB. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002;33:21-25.
44. Hennekens CH. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation* 1998;97:1095-1102.
45. Vermeer SE, van Dijk EJ, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Clarke R, et al. Homocysteine, silent brain infarcts and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2002;51:285-289.
46. Den Heijer T, Launer LJ, de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, et al. Serum carotenoids and cerebral white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:642-646.

47. Schmidt R, Hayn M, Fazekas F, Kapeller P, Esterbauer H. Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities in clinically normal elderly individuals. Correlation with plasma concentrations of naturally occurring antioxidants. *Stroke* 1996;27:2043-2047.
48. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. *Circulation* 2002;106:388-391.
49. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Hoshida S, Shimada K. Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent lacunar cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:871-877.
50. Miyao S, Takano A, Teramoto J, Takahashi A. Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction. *Stroke* 1992;23:1434-1438.
51. Van Swieten JC, Kapelle LJ, Algra A, van Latum JC, Koudstaal PJ, van Gijn J. Hypodensity of the cerebral white matter in patients with transient ischemic attack or minor stroke: influence on the rate of subsequent stroke. Dutch TIA Trial Study Group. *Ann Neurol* 1992;32:177-183.
52. Inzitari D, Di Carlo A, Mascalchi M, Pracucci G, Amaducci L. The cardiovascular outcome of patients with motor impairment and extensive leukoaraiosis. *Arch Neurol* 1995;52:687-691.

53. Junqué C, Pujol J, Vendrell P, Bruna O, Jódar M, Ribas JC, et al. Leukoaraiosis on magnetic resonance imaging and speed of mental processing. *Arch Neurol* 1990;47:151-156.
54. Schmidt R, Fazekas F, Offenbacher H, Lytwyn H, Blematl B, Niederkorn K, et al. Magnetic resonance imaging white matter lesions and cognitive impairment in hypertensive individuals. *Arch Neurol* 1991;48:417-420.
55. van Swieten JC, Geyskes GG, Derix MMA, Peeck BM, Ramos LMP, van Latum JC, et al. Hypertension in the elderly is associated with white matter lesions and cognitive decline. *Ann Neurol* 1991;30:825-830.
56. Ylikoski R, Ylikoski A, Erkinjuntti T, Sulkava R, Raininko R, Tilvis R. White matter changes in healthy elderly persons correlate with attention and speed of mental processing. *Arch Neurol* 1993;50:818-824.
57. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BEK, Liao D, et al for the ARIC Investigators. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA* 2002;288:67-74.
58. Rao SM, Mittenberg W, Bernardin L, Haughton V, Leo GJ. Neuropsychological test findings in subjects with leukoaraiosis. *Arch Neurol* 1989;46:40-44.
59. Hunt AL, Orrison WW, Yeo RA, Haaland KY, Rhyne RL, Garry PJ, et al. Clinical significance of MRI white matter lesions in the elderly. *Neurology* 1989;39:1470-1474.
60. Tupler LA, Coffey CE, Logue PE, Djang WT, Fagan SM. Neuropsychological importance of subcortical white matter hyperintensity. *Arch Neurol* 1992;49:1248-1252.

61. Schmidt R, Fazekas F, Koch M, Kapeller P, Augustin M, Offenbacher H, et al. Magnetic resonance imaging cerebral abnormalities and neuropsychologic test performance in elderly hypertensive subjects. *Arch Neurol* 1995;52:905-910.
62. Swan GE, DeCarli C, Miller BL, Reed T, Wolf PA, Jack LM, et al. Association of midlife blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology. *Neurology* 1998;51:986-993.
63. Matsubayashi K, Okumiya K, Wada T, Osaki Y, Fujisawa M, Doi Y, et al. Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoaraiosis in the older elderly living in a community. *Stroke* 1997;28:2169-2173.
64. Kohara K, Jiang Y, Igase M, Takata Y, Fukuoka T, Okura T, et al. Postprandial hypotension is associated with asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:565-568.
65. Havlik RJ, Foley DJ, Sayer B, Masaki K, White L, Launer LJ. Variability in midlife blood pressure is related to late-life brain white matter lesions. The Honolulu-Asia Aging Study. *Stroke* 2002;33:26-30.
66. Krajewski A, Freeman R, Ruthazer R, Kelley M, Lipsitz LA. Transcranial doppler assessment of the cerebral circulation during postprandial hypotension in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:19-24.
67. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992;10:875-878.

68. 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. *Hypertension* 1996;27:130-135.
69. Kario K, Pickering TG. Blood pressure variability in elderly patients. *Lancet* 2000;355:1645-1646.
70. Shigematsu Y, Hamada M, Ohtsuka T, Hashida H, Ikeda S, Kuwahara T, et al. Left ventricular geometry as an independent predictor for extracardiac target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:1171-1177.
71. Pontremolli R, Ravera M, Bezante GP, Viazzi F, Nicoletta C, Berruti V, et al. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hypertens* 1999;17:993-1000.
72. Lindgren A, Roijer A, Rudling O, Norrving B, Larsson E, Eskilsson J, et al. Cerebral lesions on magnetic resonance imaging, heart disease, and vascular risk factors in subjects without stroke. A population-based study. *Stroke* 1994;25:929-934.
73. Kohara K, Zhao B, Jiang Y, Takata Y, Fukuoka T, Igase M, et al. Relation of left ventricular hypertrophy and geometry to asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1999;83:367-370.
74. De Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Kors JA, Hofman A, van Gijn J, et al. Atrial fibrillation and the risk of cerebral white matter lesions. *Neurology* 2000;54:1795-1800.

75. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial aggregation of stroke. The Framingham Study. *Stroke* 1993;24:1366-1371.
76. Hassan A, Markus HS. Genetics and ischaemic stroke. *Brain* 2000;123:1784-1812.
77. Staessen JA, Wang JG, Ginocchio G, Petrov V, Saavedra AP, Soubrier F, et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J Hypertens* 1997;15:1579-1592.
78. Sharma P. Meta-analysis of the ACE gene in ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:227-230.
79. Zee R, Ridker P, Stampfer M, Hennekens Ch, Lindpaintner K. Prospective evaluation of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and the risk of stroke. *Stroke* 1999;99:340-343.
80. Kario K, Nobuyuki K, Saito K, Nago N, Matsuo T, Shimada K. Ischemic stroke and the gene for angiotensin-converting enzyme in japanese hypertensives. *Circulation* 1996;93:1630-1633.
81. Maeda Y, Ikeda U, Ebata H, Hojo Y, Seino Y, Hayashi Y, et al. The Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in hypertensive individuals with parental history of stroke. *Stroke* 1996;27:1521-1523.
82. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-1155.

83. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995;346:1395-1398.
84. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-113.
85. Markus HS, Ali N, Swaminathan R, Sankaralingam A, Molloy J, Powell J. A common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine, and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1997;28:1739-1743.
86. Morita H, Kurihara H, Tsubaki S, Sugiyama T, Hamada C, Kurihara Y, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and ischemic stroke in Japanese. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1465-1469.
87. Wilson PWF, Myers RH, Larson MG, Ordovas JM, Wolf PA, Schaefer EJ. Apolipoprotein E alleles, dyslipidemia, and coronary heart disease: the Framingham Offspring study. *JAMA* 1994;272:1666-1671.
88. Slotter AJC, Tang MX, van Duijn CM, Stern Y, Ott A, Bell K, et al. Apolipoprotein E ϵ 4 and the risk of dementia with stroke: a population-based investigation. *JAMA* 1997;277:818-821.
89. Carmelli D, DeCarli C, Swan GE, Jack LM, Reed T, Wolf PA, Miller BL. Evidence for genetic variance in white matter hyperintensity volume in normal elderly male twins. *Stroke* 1998;29:1177-1181.

90. Amar K, MacGowan S, Wilcock G, Lewis T, Scott M. Are genetic factors important in the etiology of leukoaraiosis? Results from a memory clinic population. *Int J Geriatric Psychiatry* 1998;13:585-590.
91. Takami S, Imai Y, Katsuya T, Ohkubo T, Tsuji I, Nagai K, et al. Gene polymorphism of the renin-angiotensin system associates with risk for lacunar infarction. *Am J Hypertens* 2000 ;13 :121-127.
92. Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F, Launer LJ, Niederkorn K, Kapeller P, et al. Angiotensinogen polymorphism M235T, carotid atherosclerosis, and small-vessel disease-related cerebral abnormalities. *Hypertension* 2001;38:110-115.
93. Verpillat P, Alperovitch A, Cambien F, Besançon V, Desal H, Tzourio C. Aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism and cerebral white matter hyperintensities. *Neurology* 2001;56:673-675.
94. Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F, Kapeller P, Roob G, Lechner A, et al. MRI cerebral white matter lesions and paraoxonase PON1 polymorphisms. Three-year follow-up of the Austrian Stroke Prevention Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1811-1816.
95. Mackness MI, Arrol S, Abott CA, Durrington PN. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis* 1993;104:129-135.
96. DeCarli C, Reed T, Miller BL, Wolf PA, Swan GE, Carmelli D. Impact of apolipoprotein E ϵ 4 and vascular disease on brain morphology in men from the NHLBI Twin Study. *Stroke* 1999;30:1548-1553.

97. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998;32:560-564.
98. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk of coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;100:354-360.
99. Antikainen RL, Jousilahti P, Vanhanen H, Tuomilehto J. Excess mortality associated with increased pulse pressure among middle-aged men and women is explained by high systolic blood pressure. *J Hypertens* 2000;18:417-423.
100. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole J, Bryan N, Burke G, et al. The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender, and cardiovascular disease risk factors: the ARIC study. *Neuroepidemiology* 1997;16:149-162.
101. Watanabe N, Imai Y, Nagai K, Tsuji I, Satoh H, Sakuma M, et al. Nocturnal blood pressure and silent cerebrovascular lesions in elderly Japanese. *Stroke* 1996;27:1319-1327.
102. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993;11:1133-1137.
103. Martí-Fabregas J, Valencia C, Pujol J, García-Sánchez C, Roca-Cusachs A, López-Contreras J, et al. Blood pressure variability and leukoariosis amount in cerebral small-vessel disease. *Acta Neurol Scand* 2001;104:358-363.

104. Mancia G, Parati G, Di Rienzo M, Zanchetti A. Blood pressure variability. In: Zanchetti A, Mancia G, eds. *Pathophysiology of Hypertension (Handbook of Hypertension Vol. 17)*. Elsevier Science;1997:117-169.
105. Korpelainen JH, Sotaniemi KA, Mäkikallio A, Huikuri HV, Myllylä VV. Dynamic behaviour of heart rate in ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:1008-1013.
106. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1996;94:2850-2855.
107. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Tsuji H, Evans JC, Levy D. Heritability of heart rate variability. *Circulation* 1999;99:2251-2254.
108. Kario K, Motai K, Mitsuhashi T, Suzuki T, Nakagawa Y, Ikeda U, et al. Autonomic nervous system dysfunction in elderly hypertensive patients with abnormal diurnal blood pressure variation. Relation to silent cerebrovascular disease. *Hypertension* 1997;30:1504-1510.
109. Casale PN, Devereux RB, Milner M, Zullo G, Harsfield GA, Pickering TG, et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986;105:173-178.
110. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-352.

111. Bikkina M, Levy D, Evans JC, Larson MG, Benjamin EJ, Wolf PA, et al. Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;272:33-36.
112. Frohlich DE, Apstein C, Chobanian AV, et al. The heart in hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:998-1008.
113. Hart CYT, Meyer DM, Tazelaar HD, Grande JP, Burnett JC, Housmans PR, et al. Load versus humoral activation in the genesis of early hypertensive heart disease. *Circulation* 2001;104:215-220.
114. Kuroda YT, Komamura K, Tatsumi R, Mori K, Yoneda K, Katayama Y, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 as a biochemical marker of left ventricular mass in the patients with hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:868-872.
115. Awad I, Spetzler R, Hodak J, Awad C, Carey R. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. I. Correlation with age and cerebrovascular risk factors. *Stroke* 1986;17:1084-1089.
116. Domanski MJ, Davis BR, Pfeffer MA, Kastantin M, Mitchell GF. Isolated Systolic Hypertension. Prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999;34:375-380.
117. Cusi D, Bianchi G. A primer on the genetics of hypertension. *Kidney Int* 1998;54:328-342.
118. Swales JD, Weston P, Thurston H, Samani NJ, Lodwick D. Molecular biology of the renin cascade in hypertension. *Lancet* 1994;343:151-154.

119. Hadju MA, Heistad DD, Baumbach GL. Effects of antihypertensive therapy on mechanics of cerebral arterioles in rats. *Hypertension* 1991;17:308-316.
120. O'Donnell CJ, Lindpaintner K, Larson MG, Rao VS, Ordovas JM, Schaefer EJ, et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;97:1766-1772.
121. Kunz R, Kreutz R, Beige J, Distler A, Sharma AM. Association between the angiotensinogen 235-T variant and essential hypertension in whites: a systematic review and methodological appraisal. *Hypertension* 1997;30:1331-1337.
122. Bornnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, Féry I, Charru A, Clauser E, et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:63-69.
123. Nakata Y, Katsuya T, Rakugi H, Takami S, Sato N, Kamide K, et al. Polymorphism of angiotensin converting enzyme, angiotensinogen, and apolipoprotein E genes in a Japanese population with cerebrovascular disease. *Am J Hypertens* 1997;10:1391-1395.

8. APENDICE

8.1. REVISIONES

HIPERTENSIÓN ARTERIAL: FACTOR DE RIESGO CEREBRAL

Cristina Sierra y Alejandro de la Sierra

Hipertensión 1999; Vol 16, Num 2:46-65.

**CEREBRAL WHITE MATTER LESIONS IN ESSENTIAL
HYPERTENSION**

Cristina Sierra

Curr Hypertens Reports 2001;3:429-433.

8.2. COMUNICACIONES A CONGRESOS

**Fourteenth Meeting of the American Society of Hypertension. New York
1999.**

Am J Hypertens 1999;12:17A.

Am J Hypertens 1999;12:18A.

COMUNICACIONES ORALES

**Ninth European Meeting of the European Society of Hypertension. Milan
1999.**

J Hypertens 1999;17:S150.

COMUNICACIONES ORALES

5ª Reunión Nacional de la Sociedad Española de Hipertensión. Madrid 2000.

Hipertensión 2000;17:121.

COMUNICACIÓN ORAL

Fifteenth Meeting of the American Society of Hypertension. New York 2000.

Am J Hypertens 2000;13:5A.

COMUNICACIÓN ORAL

**Eighteenth Scientific Meeting of the International Society of Hypertension.
Chicago 2000.**

J Hypertens 2000;18:S16.

COMUNICACIÓN ORAL

Eleventh European Meeting of the European Society of Hypertension.

Milan 2001.

“Ace gene polymorphism is associated with the presence of silent cerebral white matter lesions in essential hypertension”

J Hypertens 2001;19:S13.

COMUNICACIÓN ORAL de Cristina Sierra

55th Annual Fall Conference and Scientific Sessions of the Council for High Blood Pressure Research. American Heart Association. Chicago 2001.

Hypertension 2001;38:497.

7ª Reunión Nacional de la Sociedad Española de Hipertensión. Madrid 2002.

“Ausencia de relación entre el polimorfismo del gen de la óxido nítrico sintasa y las lesiones cerebrales silentes en la hipertensión arterial esencial”

Hipertension 2002;19:67.

COMUNICACIÓN ORAL de Cristina Sierra

56th Annual Fall Conference and Scientific Sessions of the Council for High Blood Pressure Research. American Heart Association. Orlando 2002.

Hypertension 2002;40:423.

