

## COMENTARIO EDITORIAL

# Relevancia de la variabilidad de la presión arterial en la microangiopatía cerebral subclínica y en el deterioro cognitivo por enfermedad vascular cerebral de pequeño vaso



Adrià Arboix

Adrià Arboix

La hipertensión arterial (HTA) constituye el principal factor de riesgo vascular cerebral. Los principales órganos diana de la HTA son el cerebro, los riñones y el corazón (1,2).

Es bien conocido que la HTA es un importante factor de riesgo modificable para la enfermedad coronaria, y para el accidente cerebrovascular. Recientemente también se ha demostrado que la HTA es un factor predictor independiente para el deterioro cognitivo de tipo vascular y la demencia (3,4).

La importancia de la HTA radica en que su presencia acelera el curso clínico de la aterosclerosis y ello contribuye a aumentar la morbilidad y mortalidad cardiovascular (5).

En los ictus, la HTA representa el factor de riesgo cerebrovascular más relevante en los infartos lacunares, los infartos aterotrombóticos y en las hemorragias intracerebrales primarias. En cambio, su importancia en los infartos cerebrales de causa desconocida y en los infartos cerebrales de etiología inusual es menor (6-8).

La HTA constituye también un factor predictor independiente de recurrencia de accidente cerebrovascular, principalmente en los infartos lacunares (1,2).

La HTA crónica es el principal mecanismo relacionado con la enfermedad vascular cerebral de pequeño vaso (EVCPV), microangiopatía que incluye un grupo de procesos patológicos que afectan las arterias pequeñas, las arteriolas, las vénulas y los capilares del cerebro (8).

En la neuroimagen, y principalmente en la RNM cerebral, la EVCPV se muestra en forma de infartos lacunares, lagunas silentes clínicamente, leucoaraiosis o hiperseñal de la sustancia blanca cerebral periventricular, micro-

sangrados, dilatación de los espacios perivasculares de Virchow-Robin y atrofia cerebral, alteraciones que inicialmente son subclínicas o silentes clínicamente pero que posteriormente pueden progresar y ocasionar deterioro cognitivo y demencia (9,10).

La EVCPV ocasionada por la HTA crónica representa por lo tanto una causa importante de deterioro cognitivo de tipo vascular, de demencia vascular y de demencia mixta (por coexistencia de demencia neurodegenerativa primaria y vascular) (3,4). La proporción estimada de demencia causada por la EVCPV oscila entre el 36 y el 67% (8). Por lo tanto, la causa más común de deterioro cognitivo de tipo vascular se relaciona precisamente con la EVCPV.

En los pacientes ingresados por un primer infarto cerebral de tipo lacunar y sin quejas subjetivas de déficit cognitivo se pueden encontrar alteraciones neuropsicológicas menores, principalmente trastornos en las funciones ejecutivas y disminución en la velocidad de procesamiento mental, en el 57% de los pacientes, aunque la memoria también puede verse ligeramente afectada (11-13).

Recientemente se ha observado también que la elevación continuada de la presión arterial (PA) no sería el único factor que lesionaría el cerebro, sino que existe la evidencia de que las fluctuaciones y la variabilidad de la tensión arterial (expresada como valores promedio de día y noche, día a día o visita a visita) si aumenta, incrementa el riesgo cardiovascular y la demencia. Un aumento de la variabilidad de la presión arterial de 24 horas podría contribuir también al daño cerebral relacionado con la PA y ocasionar un peor pronóstico evolutivo (14-16). Sin em-

bargo, su relación está menos estudiada y es menos clara. Sin embargo, en experimentación animal, concretamente en ratas espontáneamente hipertensas, tratamientos farmacológicos que consiguieron reducir la variabilidad de la PA también demostraron mayor protección de órganos diana (17).

En el Estudio de Rotterdam (18), un estudio de cohortes, prospectivo, poblacional iniciado en el año 1990 con más de 11.000 participantes adultos de 55 o más años de edad, con seguimiento y visitas cada 3 o 4 años, Ma y cols. confirmaron que la prevalencia de la HTA era del 45%, demostrando claramente que un incremento en las variaciones de la PA entre medidas secuenciales durante un promedio de 4 años se relaciona con la presencia de marcadores en la neuroimagen propios de EVCPV silente clínicamente, principalmente un menor volumen de tejido cerebral (incluyendo el volumen del hipocampo) y una peor integridad microestructural de la sustancia blanca cerebral, independientemente de las cifras de PA y después de controlar estadísticamente variables demográficas y clínicas relevantes como la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la diabetes mellitus, el tabaquismo y el perfil lipídico. Asimismo, el incremento de la variación de la PA se asociaba a una más rápida progresión de la leucoaraiosis, situaciones características de un estadio precoz del deterioro cognitivo vascular subcortical y del ictus.

Parece evidente que la progresión de la leucoaraiosis se asocia con el deterioro cognitivo, pero no está bien establecida su importancia en las fases iniciales de la EVCPV, donde posiblemente la isquemia lacunar silente clínicamente tiene una mayor repercusión y trascendencia clínica (19-21).

En el estudio de Ma y cols. (18) esta variabilidad a largo término de la PA sí que se relacionaban de forma más evidente con la presencia y la progresión de la leucoaraiosis en comparación con un menor incremento de los infartos lacunares y/o las microhemorragias cerebrales.

Los datos neuro-radiológicos relacionados con la EVCPV que contribuyen a un mayor riesgo de deterioro cognitivo de tipo vascular, un síndrome neuropsicológico de progresión lenta, están bien establecidos y son: el número de infartos lacunares sintomáticos, la presencia concomitante y el número de infartos lacunares clínicamente asintomáticos o silentes, la presencia y la extensión de la leucoaraiosis o hiperseñal de la sustancia blanca periventricular, la presencia y el número de microhemorragias cerebrales, la presencia y el grado de atrofia cerebral, la presencia y el número de espacios perivasculares dilatados y la recurrencia de los accidentes cerebrovasculares isquémicos (8,22-25).

También se ha señalado que podría desempeñar un papel precoz en la patogenia de las alteraciones cognitivas en los pacientes con HTA crónica y enfermedad de pequeño vaso cerebral, la disfunción endotelial y la alte-

ración de la integridad de la barrera hematoencefálica (6,11) afectando ello la unidad neurovascular y siendo capaz de ocasionar una alteración de la autorregulación cerebral (24,25).

Las alteraciones neuropsicológicas en la EVCPV resultan de la interrupción anatómica de los bucles y circuitos cerebrales prefrontales-subcorticales ocasionados por el infarto lacunar y la leucoaraiosis. La interrupción del asa dorsolateral prefrontal-subcortical ocasionaría principalmente la característica disfunción ejecutiva del deterioro cognitivo vascular subcortical (26,27).

En la fisiopatología del daño cerebral hipertensivo, se ha desarrollado también otra hipótesis alternativa, en la cual la HTA podría desenmascarar una enfermedad de Alzheimer subclínica preexistente. La HTA podría favorecer la aparición de alteraciones neurobiológicas como la acumulación de beta-amiloide, lo que ocasionaría daño neuropatológico y, finalmente, por interacción con la edad avanzada y los factores de riesgo vascular cerebral clásicos actuando conjuntamente podrían favorecer o inclusive causar degeneración vascular cerebral, alteración mitocondrial, oxidación reducida de la glucosa y síntesis reducida de ATP. Las consecuencias de estas alteraciones bioquímicas serían la muerte neuronal y el consiguiente deterioro cognitivo y demencia (25).

Cabe remarcar que el diagnóstico precoz y el control adecuado de la tensión arterial constituyen la base racional para una estrategia terapéutica efectiva para lograr una perfusión cerebral óptima y así reducir o evitar la aparición de esta etapa inicial subclínica o de leve deterioro cognitivo que precede a la demencia (9,28). Es importante, por lo tanto, efectuar un diagnóstico y un tratamiento adecuado de la HTA porque ello permitiría preservar el rendimiento cognitivo y retrasar el deterioro vascular.

Pavlovic y cols. (28) objetivaron que la presencia de HTA se asoció con una presentación clínica y neuro-radiológica más grave en comparación con los casos sin HTA. La presencia de HTA se asoció con un mayor riesgo de deterioro cognitivo con una HR de 1,60 y una presentación neuro-radiológica más severa con mayor carga de EVCPV. Sin embargo, los autores no analizaron el papel potencial de la variabilidad de la TA.

La investigación referida a la terapia antihipertensiva en la prevención del deterioro cognitivo en pacientes con HTA es aún escasa, aunque urgentemente necesaria. Se necesitan más estudios sobre la prevención del deterioro cognitivo en la HTA. Tanto, el control cuidadoso de las cifras de tensión arterial como de su variabilidad constituyen acciones razonables e indispensables en el contexto clínico de los pacientes, teniendo en cuenta la edad y sus comorbilidades.

La relación entre HTA, EVCPV y función cognitiva permanece poco explorada en algunos subgrupos de pacien-

tes como los de edad más avanzada (80 años o mayores) que constituyen en la actualidad en los países industrializados la población de mayor riesgo de ictus y deterioro cognitivo, principalmente en el sexo femenino. Tampoco sabemos si existen rasgos diferenciales en relación al género o si los resultados que hasta el momento se disponen son extrapolables al subgrupo de pacientes jóvenes de menos de 55 años de edad.

Las diferencias existentes entre los distintos fármacos antihipertensivos en la variabilidad inter e intraindividual y su relación con el riesgo de ictus han sido objeto de análisis exhaustivo por parte de Rothwell y cols. aprovechando los datos de diferentes ensayos. Sus conclusiones refuerzan la hipótesis de que una menor variabilidad de la PA conseguida con los calcioantagonistas y los diuréticos tiazídicos frente a otros antihipertensivos, se correlaciona con una mejor protección de la patología cerebrovascular por parte de este tipo de fármacos (29,30).

Los estudios futuros deberán examinar e informar de manera clara de la presencia o asociación de rasgos específicos por sexo. El posible impacto de otros factores de riesgo cardiovascular o comorbilidades, como los trastornos respiratorios relacionados con el sueño sobre el déficit cognitivo asociado con la HTA sigue siendo incierto (31). El uso de nuevas herramientas de imagen con RNM-DTI, biomarcadores y enfoques genómico-proteómicos en ensayos clínicos, ofrecen nuevas y potenciales

posibilidades de estudio sobre la importancia de la variabilidad de la PA en el deterioro cognitivo por enfermedad vascular cerebral de pequeño vaso.

Parece evidente que junto a la necesidad de conseguir una reducción absoluta de las cifras de PA, el control de la variabilidad de la PA (32-34) es un aspecto prioritario en la terapia óptima antihipertensiva para obtener una adecuada protección contra la enfermedad vascular cerebral subclínica y de forma concomitante para la prevención primaria o secundaria del ictus y la demencia.

En consecuencia, es mandatorio tener presente que la variabilidad de la PA juega un rol importante en la patogenia de los cambios subclínicos cerebrales que son precursores del ictus y de la demencia vascular a través de un incremento de la enfermedad de pequeño vaso cerebral. Su correcto diagnóstico y eficaz tratamiento constituyen un objetivo sanitario imprescindible y de imperiosa necesidad.

---

**DIRECCION PARA LA CORRESPONDENCIA:** Adrià Arboix MD, PhD. Unidad Cerebrovascular. Servicio de Neurología, Hospital Universitari del Sagrat Cor, Viladomat 288, E-08029 Barcelona, Cataluña, España. Tel.: +34-93-4948940, fax: +34-93-4948906, e-mail: [aarboix@hscor.com](mailto:aarboix@hscor.com). <https://orcid.org/0000-0002-8512-7881>

## BIBLIOGRAFIA

1. Meissner A. Hypertension and the brain: a risk factor for more than heart disease. *Cerebrovasc Dis* 2016; 42: 255-262.
2. Arboix A, Font A, Garro C, Garcia-Eroles L, Comes E, Massons J. Recurrent lacunar infarction following a previous lacunar stroke: a clinical study of 122 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1392-1394.
3. Walker KA, Power M, Gottesman R. Defining the relationship between hypertension, cognitive decline, and dementia: a review. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19 (3): 24.
4. Jacova C, Pearce LA, Costello R, McClure LA, Holliday SL, Hart RG, Benavente OR. Cognitive impairment in lacunar strokes: the SPS3 trial. *Ann Neurol*. 2012 Sep;72(3):351-62.
5. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol* 2018; 34: 575-584
6. Arboix A, Martí-Vilalta JL. New concepts in lacunar stroke etiology: the constellation of small-vessel arterial disease. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17 (Suppl 1): 58-62
7. Arboix A, Bechich S, Oliveres M, García-Eroles M, Massons J, Targa C. Ischemic stroke of unusual cause: clinical features, etiology and outcome. *Eur J Neurol* 2001; 8: 133-9.
8. Li Q, Yang Y, Reis C, Tao T, Li W, Li X, Zhang JH. Cerebral small vessel disease. *Cell Transplant* 2018; 27: 1711-1722.
9. Kalaria RN. Cerebrovascular disease and mechanisms of cognitive impairment. Evidence from clinicopathological studies in humans. *Stroke* 2012; 43: 2526-2534.
10. Smith EE. Prevention of cerebral small vessel disease. *Semin Neurol* 2017; 37: 316-325.
11. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PhB et al on behalf of the American Heart Association Council on Hypertension; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Hypertension 2016, December; 68 (6): e-67-e94 doi: 10.1161/HYP.0000000000000053.
12. Tzourio C. Hypertension, cognitive decline, and dementia: an epidemiological perspective. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9:61-70.
13. Grau-Olivares M, Arboix A, Bartrés-Faz D, Junqué C. Neuropsychological abnormalities associated with lacunar infarction. *J Neurol Sci* 2007; 257: 160-167.
14. Liu W, Liu R, Sun W, Peng Q, Zhang W, Xu E, Cheng Y, Ding M, Li Y, Hong Z, Wu J, Zeng J, Yao C, Huang Y, for the CASISP Study Group. Different impacts of blood pressure variability on the progression of cerebral microbleeds and white matter lesions. *Stroke* 2012; 43: 2916-2922.
15. Lipsanen JH, Schmidt R, Fazekas F et al. Brain atrophy accelerates cognitive decline in cerebral small vessel disease: the LADIS study. *Neurology* 2012; 78: 1785-1792.
16. Kang J, Ko Y, Park JH, Kim WJ, Jang MS, Yang MH, Lee J, Lee J, Han MK, Gorelick PB, Bae HJ. Effect of blood pressure on 3-month functional outcome in the subacute stage of ischemic stroke. *Neurology* 2012; 79: 2018-2024.
17. Yang YL, Li-Ting Yu LT, Wu ZT, YuJG, Zhang JM, Chen QH, Bao YC, Tao X, Liu JG. Synergic Effects of Levamlodipine and Bisoprolol on Blood Pressure Reduction and Organ Protection in Spontaneously Hypertensive Rats. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2012;18: 471-474.
18. Ma Y, Yilmaz P, Bos D, Blacker D, Viswanathan A, Ikram MA et al. Blood Pressure variation and subclinical brain disease. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2387-2399.
19. The SPS3 study group. Blood pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 507-515.
20. Jokinen H, Gouw AA, Madureira S, Ylikoski R, van Straaten ECW, van der Flier WM et al. Incident lacunes influence cognitive decline: The LADIS study. *Neurology* 2011; 76: 1872-1878.

21. Blanco-Rojas L, Arboix A, Canovas D, Grau-Olivares M, Oliva Morera JC, Parra O. Cognitive profile in patients with a first-ever lacunar infarct with and without silent lacunes: a comparative study. *BMC Neurol* 2013; 13: 203.
22. Grau-Olivares M, Bartrés-Faz D, Arboix A, Soliva JC, Rovira M, Targa C et al. Mild cognitive impairment after lacunar infarction: voxel-based morphometry and neuropsychological assessment. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 353-361.
23. Arboix A, Roig H, Rossich R, Martínez EM, García-Eroles L. Differences between hypertensive and non-hypertensive ischemic stroke. *Eur J Neurol* 2004; 11: 687-692.
24. Hachinski V, Einhäupl K, Ganten D, Alladi S, Brayne C, Stephan BCM et al. Preventing dementia by preventing stroke: The Berlin Manifesto. *Alzheimers Dement* 2019; 15: 961-984.
25. Arboix A. Arterial hypertension, cerebrovascular diseases and dementia. *World J Hypertens* 2011; 1: 7-9.
26. Arboix A. Lacunar infarct and cognitive decline. *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 1251-4.
27. Arboix A, López-Grau M, Casasnovas C, García-Eroles L, Massons J, Balcells M. Clinical study of 39 patients with atypical lacunar syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 381-4.
28. Pavlovic AM, Pekmezovic T, Trajkovic JZ, Tomic G, Cvitan E, Sternc N. Increased risk of cognitive impairment and more brain lesions in hypertensive compared to non-hypertensive patients with cerebral small vessel disease. *J Clin Hypertens* 2018; 20: 1260-1265.
29. Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 906-15.
30. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Poulter NR, Sever PS, on behalf of the ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of  $\beta$  blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010; 9: 469-80.
31. Bonnin-Vilaplana M, Arboix A, Parra O, García-Eroles L, Montserrat JM, Massons J. Sleep-related breathing disorders in acute lacunar stroke. *J Neurol* 2009; 256: 2036-2042.
32. Iadecola C, Parikh NS. Blood pressure Ups and Downs foreshadow cerebral microangiopathy. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2400-2402.
33. Pelegrí A, Arboix A. Blood pressure variability and cerebrovascular disease. *World J Hypertension* 2013; 3 (4): 27-31.
34. Brickman AM, Reit CZ, Luchsinger JA, Manly JJ, Schupf N, Muraskin J, DeCarli C, Brown TR, Mayeux R. Long-term blood pressure fluctuation and cerebrovascular disease in an elderly cohort. *Arch Neurol* 2010; 67: 564-569.

---

**PALABRAS CLAVE** Hipertensión arterial, variabilidad de la presión arterial, enfermedad vascular cerebral de pequeño vaso, microangiopatía cerebral, infarto lacunar; deterioro cognitivo leve de tipo vascular, demencia