

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Variación de la presión arterial y enfermedad cerebral subclínica



Yuan Ma, MD, PhD,^{a,b,*} Pinar Yilmaz, MD,^{b,c,*} Daniel Bos, MD, PhD,^{b,c} Deborah Blacker, MD, ScD,^{a,d}
Anand Viswanathan, MD, PhD,^e M. Arfan Ikram, MD, PhD,^b Albert Hofman, MD, PhD,^{a,b}
Meike W. Vernooij, MD, PhD,^{b,c,†} M. Kamran Ikram, MD, PhD^{b,f,†}

RESUMEN

ANTECEDENTES Una variabilidad elevada de la presión arterial (PA) puede contribuir a la aparición del ictus y la demencia, pero los mecanismos que subyacen en este efecto son en gran parte desconocidos.

OBJETIVOS En este estudio se investigó la asociación entre la variación de la PA (evaluando su magnitud y su sentido) y la presencia y progresión de la enfermedad cerebral subclínica en la población general.

MÉTODOS Se incluyó en el estudio a un total de 2348 participantes de edad ≥ 55 años procedentes de un estudio de cohorte prospectivo. Se determinó la PA en cada visita realizada a intervalos de 3 a 4 años a partir de 1990. Se realizaron exploraciones de resonancia magnética (RM) cerebral en todas las visitas a partir de 2005. Los autores evaluaron como parámetro principal la variación mediante la diferencia absoluta de la PA dividida por la media en 2 visitas secuenciales, tanto para la PA sistólica (PAS) como para la PA diastólica (PAD), y evaluaron también el sentido en el que se producía la variación. Se analizaron las asociaciones con ajuste multivariante entre la variación de la PA y las posteriores mediciones de los marcadores de la microangiopatía cerebral (enfermedad de vasos pequeños cerebrales), los volúmenes tisulares encefálicos y la integridad microestructural de la sustancia blanca en la RM. Se evaluaron también los cambios longitudinales de esos marcadores.

RESULTADOS Una variación grande de la PAS (tercil superior frente a tercil inferior), medida en un promedio de 7 años antes de la RM cerebral, se asoció a una mayor probabilidad de presentar hiperintensidades de sustancia blanca (HSB) severas (*odds ratio* [OR]: 1,32, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,21 a 1,43), infartos lacunares (OR: 1,25; IC del 95%: 1,04 a 1,48) y microhemorragias (OR: 1,16; IC del 95%: 1,03 a 1,31). De forma análoga, esta variación se asoció a un volumen encefálico total menor y a una peor integridad microestructural de la sustancia blanca ($p < 0,001$ en todos los casos). Una variación grande de la PAS se asoció también a la progresión de las HSB (riesgo relativo [RR]: 1,14; IC del 95%: 1,02 a 1,27). Se observó una carga superior de estos marcadores de la exploración de neuroimagen tanto con los aumentos como con las disminuciones grandes de la PAS. Se observaron resultados similares para la variación de la PAD.

CONCLUSIONES Una mayor variación de la PA se asoció a una amplia gama de alteraciones estructurales cerebrales subclínicas, incluidos los marcadores de RM de microangiopatía cerebral, volúmenes tisulares encefálicos más pequeños y peor integridad microestructural de la sustancia blanca. Estas alteraciones cerebrales subclínicas podrían ser el mecanismo subyacente de la asociación entre la PA y la demencia y el ictus. (J Am Coll Cardiol 2020;75:2387-99)

© 2020 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

^aDepartment of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts; ^bDepartment of Epidemiology, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, Países Bajos; ^cDepartment of Radiology and Nuclear Medicine, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, Países Bajos; ^dDepartment of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ^eDepartment of Neurology, Massachusetts General Hospital Stroke Research Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; y ^fDepartment of Neurology, Erasmus MC University

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****AF** = anisotropía fraccional**DM** = difusividad media**DTI** = imágenes de tensor de difusión**HSB** = hiperintensidades de sustancia blanca**IC** = intervalo de confianza**MAPC** = microangiopatía cerebral (enfermedad vascular cerebral de pequeño vaso)**OR** = *odds ratio***PA** = presión arterial**PAD** = presión arterial diastólica**PAS** = presión arterial sistólica**RM** = resonancia magnética**RR** = riesgo relativo

En las personas ancianas hay una elevada prevalencia de enfermedad vascular cerebral subclínica, como la microangiopatía cerebral (enfermedad vascular cerebral de pequeño vaso) (1). Concretamente, la microangiopatía cerebral, que se manifiesta en diversas formas, como hiperintensidades de sustancia blanca (HSB), infartos lacunares y microhemorragias en la resonancia magnética (RM), contribuye de forma importante a la aparición del ictus, el deterioro cognitivo y la demencia (2). Se ha sugerido también que la reducción de la integridad microestructural de la sustancia blanca puede ser un marcador más sensible en las exploraciones de diagnóstico por la imagen, y que puede manifestarse antes que las alteraciones macroestructurales

como las de las HSB (3). El rápido desarrollo de las técnicas de neuroimagen nos ha permitido detectar estas alteraciones cerebrovasculares *in vivo* en una fase inicial. En consecuencia, la identificación de factores de riesgo modificables asociados a estos cambios subclínicos facilitará la aplicación de intervenciones precoces para prevenir el ictus y la demencia (4).

La presión arterial (PA) alta desempeña un papel clave en la aparición del ictus, la demencia y la enfermedad cerebral subclínica (5). Sin embargo, las asociaciones positivas existentes entre el nivel de PA y el riesgo de ictus, demencia y enfermedad cerebral subclínica parecen atenuarse o invertirse en cierto modo en una fase avanzada de la vida (6-8). Nuevas evidencias sugieren que la variación de la PA a lo largo de períodos de horas, días o años puede aumentar el riesgo de ictus y demencia, más allá del efecto que tiene el nivel de la PA (9,10). La relación entre la variación de la PA y la enfermedad vascular cerebral subclínica no se ha identificado tan claramente, y los estudios previos se han visto limitados en gran parte por un tamaño muestral pequeño y por la observación de asociaciones transversales con resultados poco uniformes (11). Continúa sin estar clara la asociación

entre la variación de la PA a lo largo de un período de años y la posterior progresión de la enfermedad cerebral subclínica. Tampoco sabemos si esta presunta asociación difiere en función de que el cambio de la PA sea un aumento o una disminución. Por consiguiente, en este estudio investigamos la asociación entre la variación de la PA y la presencia y progresión de la enfermedad cerebral subclínica medidas con el empleo de marcadores estructurales en las exploraciones de neuroimagen. Evaluamos la variación de la PA entre visitas secuenciales realizadas a intervalos de un promedio de 4 años, y analizamos tanto el sentido como la magnitud de los cambios.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO Y PARTICIPANTES. El estudio forma parte del *Rotterdam Study*, un estudio de cohorte prospectivo que se inició en 1990 en Rotterdam (Países Bajos). Se ha presentado una descripción detallada de dicho estudio en otra publicación (12). De forma resumida, se reclutó a un total de 7983 participantes de edad ≥ 55 en 1990, y se añadieron otros 3011 participantes de edad ≥ 55 años en el 2000. Se llevan a cabo visitas de seguimiento cada 3 a 4 años y en todas ellas se realizan determinaciones de la PA. La RM cerebral se ha incluido en el protocolo básico del *Rotterdam Study* desde 2005, y se ha invitado a los participantes a repetir la RM durante las visitas de seguimiento cada 3 a 4 años (13). Hasta septiembre de 2015, en un total de 2680 participantes (77,3% de los 3465 individuos aptos para el estudio que fueron invitados a participar) se realizó ≥ 1 exploración de RM cerebral. En el presente estudio se incluye a todos los participantes que cumplían la totalidad de los siguientes criterios de inclusión: 1) realización de ≥ 2 visitas en las que se hubiera determinado la PA; 2) ausencia de demencia y de ictus en el momento de realizar la determinación de la PA; y 3) obtención de ≥ 1 exploración de RM cerebral después de la determinación de la PA repetida en 2 visitas. Finalmente, hubo 2348 participantes aptos para

Medical Center, Rotterdam, Países Bajos. *Los Drs. Ma y Yilmaz han sido primeros autores conjuntamente. †Los Drs. Vernooij y M.K. Ikram han sido autores sénior conjuntamente. El *Rotterdam Study* es financiado por el Erasmus Medical Center and Erasmus University, Rotterdam; Netherlands Organization for the Health Research and Development (ZonMw); Research Institute for Diseases in the Elderly (RIDE); Ministerio de Educación, Cultura y Ciencia; Ministerio de Salud, Bienestar y Deportes; Comisión Europea (DG XII); y la Municipalidad de Rotterdam. Este trabajo fue financiado en parte por una subvención no condicionada del Janssen Prevention Center. Los organismos financiadores no participaron en el diseño y la realización del estudio; la obtención, gestión, análisis e interpretación de los datos; la preparación, revisión o aprobación del manuscrito; y la decisión de presentar el manuscrito a publicación. Todos los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en la página de instrucciones para autores de JACC.

Original recibido el 9 de diciembre de 2019; original revisado recibido el 3 de febrero de 2020, aceptado el 10 de marzo de 2020.

la inclusión en el presente estudio. Se evaluaron un total de 4127 exploraciones de RM de todos los participantes y la mediana del intervalo de tiempo transcurrido entre las exploraciones sucesivas fue de 3,4 años (rango intercuartílico: 2,6 a 4,4 años). Se evaluaron los cambios de los marcadores de la RM cerebral en 2 exploraciones secuenciales en 1109 participantes en los que se obtuvieron ≥ 2 exploraciones de RM (figura 1 del Suplemento).

El *Rotterdam Study* ha sido aprobado por el Comité de Ética Médica del Erasmus MC y por el Ministerio de Salud, Bienestar y Deporte de los Países Bajos (Ley de exámenes de screening WBO). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes.

VARIACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL. En cada visita en el centro de investigación se obtuvieron 2 lecturas de la PA en el brazo derecho, después de 5 minutos de reposo en sedestación. Se utilizó la media de las 2 determinaciones para esa visita. En cada participante hubo una mediana de 2 visitas (rango: 2 a 5 visitas) con determinaciones válidas de la PA. Se evaluó la variación de la PA en 2 visitas secuenciales cuando se realizó la última de esas 2 visitas, con el empleo de los 2 parámetros siguientes: 1) variación de la PA (véase más adelante) como parámetro de valoración principal; y 2) aumento o disminución de la PA como parámetro de valoración secundario para diferenciar el sentido en el que se producía la variación de la PA. En otra publicación se ha descrito la asociación de esta variación con el riesgo de demencia (10). Concretamente, la variación de la PA se calculó mediante la diferencia absoluta de PA dividida por la media de PA en 2 visitas secuenciales ($|diferencia|/media$). El aumento o disminución de la PA se definió como la diferencia de PA entre las 2 visitas dividida por la media ($[posterior-anterior]/media$). Con objeto de tener en cuenta las diferencias existentes en los intervalos entre las visitas, se estandarizaron ambos parámetros mediante un escalado a un porcentaje anual, partiendo del supuesto de una tasa de cambio constante entre las 2 visitas. Los dos parámetros se evaluaron como medidas repetidas, primero con una evaluación en la segunda visita utilizando la PA de las 2 primeras visitas, y luego con una actualización en la tercera visita, utilizando la PA de la segunda y tercera visitas, y así sucesivamente. Se obtuvo un total de 4410 determinaciones repetidas de la variación de la PA en 2348 participantes. Evaluamos de la misma forma la variación de la presión arterial sistólica (PAS) y de la presión arterial diastólica (PAD). Dado que la variación observada en la PAS y la identificada en la PAD mostraban una alta correlación ($r = 0,60$, $p < 0,001$) y puesto que los resultados principales fueron similares, presentamos principalmente los resultados obtenidos para la variación de la PAS, tanto como variable continua como por categorías. Para la variación de la PAS por categorías, se

efectuó una división en terciles que reflejaban una variación pequeña ($< 1,4\%/año$), moderada ($1,4\%$ a $3,3\%/año$) o grande ($> 3,3\%/año$). Por lo que respecta al sentido de la variación de la PA, una disminución grande de la PAS se definió como la situada en el 20% inferior ($< -1,5\%$ al año) y un aumento grande se definió como el situado en el 20% superior ($> 3,5\%$ al año) del total de determinaciones.

PARÁMETROS DE MEDICIÓN DE LA ESTRUCTURA Y MICROESTRUCTURA CEREBRALES.

Se realizaron RM cerebrales con el empleo de un único escáner de RM de 1,5 T (GE Healthcare) aplicando un protocolo estandarizado (13) según criterios ampliamente aceptados (14). Se obtuvieron cuatro secuencias axiales de alta resolución, incluida una secuencia con ponderación T1 (*T1-weighted sequence*), una secuencia con ponderación de densidad protónica (*proton density-weighted sequence*), una secuencia de recuperación de inversión con atenuación de líquido (*fluid-attenuated inversion recovery sequence*) y una secuencia de eco con recuerdo de gradiente con ponderación T2* (*T2*-weighted gradient-recalled echo sequence*). No se utilizó ningún medio de contraste. Los volúmenes tisulares encefálicos supratentoriales, incluidos los de sustancia gris, la sustancia blanca y las HSB, se cuantificaron mediante segmentación automática del tejido encefálico y se examinaron visualmente para aplicar una corrección manual en caso necesario (13,15). El volumen de tejido encefálico total se definió como la suma del volumen de la sustancia gris, la sustancia blanca de aspecto normal y las HSB. Como marcador importante de la enfermedad de Alzheimer (16), se obtuvo también el volumen total del hipocampo (definido como la suma del hipocampo izquierdo y el derecho) mediante el procesamiento de imágenes de RM con ponderación T1 utilizando el programa FreeSurfer versión 6.0 (Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Boston, Massachusetts, Estados Unidos) (17). Por lo que respecta a los parámetros volumétricos, se excluyeron 405 (10%) de las 4127 exploraciones de RM en las que había infartos corticales supratentoriales y una segmentación deficiente. Los marcadores focales de la microangiopatía cerebral fueron valorados visualmente por médicos investigadores con la capacitación adecuada para ello (13). Concretamente, los infartos lacunares se definieron como lesiones subcorticales de ≥ 3 mm y < 15 mm con la misma intensidad de señal que la del líquido cefalorraquídeo en todas las secuencias y con un borde hiperintenso en la secuencia de recuperación de inversión con atenuación para el líquido (*fluid-attenuated inversion recovery sequence*) en la región supratentorial. Las microhemorragias se definieron como áreas focales redondas u ovoidales de < 10 mm de intensidad de señal baja en las imágenes con ponderación T2*. A partir de marzo de 2006, se incluyeron en el protocolo las

TABLA 1. Características de los participantes en la situación inicial*

| | Análisis de la presencia† (n = 2348) | Análisis de la progresión‡ (n = 1109) |
|--|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Edad, años | 61,8 ± 5,0 | 60,9 ± 4,4 |
| Mujeres | 55,9 | 52,2 |
| Genotipo de APOE | | |
| ε3/ε3 | 58,0 | 58,4 |
| ε2/ε2 o ε2/ε3 | 14,1 | 14,9 |
| ε2/ε4 o ε3/ε4 | 23,3 | 22,3 |
| ε4/ε4 | 1,7 | 1,9 |
| No disponible | 2,9 | 2,5 |
| Tabaquismo | | |
| Nunca ha fumado | 24,4 | 25,2 |
| Exfumador | 47,9 | 48,8 |
| Fumador actual | 26,3 | 24,7 |
| No disponible | 1,4 | 1,4 |
| Peso‡ | | |
| Peso normal | 36,5 | 37,8 |
| Sobrepeso | 47,6 | 46,3 |
| Obesidad | 13,5 | 13,6 |
| No disponible | 2,4 | 2,3 |
| Antecedentes de diabetes | 8,3 | 6,5 |
| Antecedentes de enfermedad cardiovascular | 5,2 | 3,9 |
| Hipertensión en la situación inicial | 45,1 | 43,4 |
| Tratamiento antihipertensivo en la situación inicial | 19,0 | 17,8 |
| PAS, mm Hg | 134 ± 20 | 133 ± 20 |
| PAD, mm Hg | 76 ± 11 | 76 ± 11 |
| Magnitud de la variación de la PAS, %/año | 2,2 (1,0 a 4,0) | 2,1 (1,0 a 3,8) |
| Aumento o disminución de la PAS, %/año | 1,1 (-0,9 a 3,0) | 1,1 (-0,8 a 2,9) |

Los valores corresponden a media ± DE, % o mediana (rango intercuartílico). *Características en la primera visita tras la inclusión en la cohorte. † Los análisis de presencia examinan la relación entre la variación de la presión arterial (PA) y la presencia de marcadores cerebrovasculares en una visita posterior con resonancia magnética (RM), mientras que los análisis de progresión examinan la relación entre la PA y el cambio en los marcadores de la RM entre visitas sucesivas (véase el texto y la figura 2 del suplemento). ‡ El peso se evaluó según el índice de masa corporal (IMC), de tal manera que el sobrepeso se definió como un 25 ≤ IMC < 30 kg/m² y la obesidad se definió como un IMC ≥ 30 kg/m².

PAD = presión arterial diastólica; PAS = presión arterial sistólica.

TABLA 2. Descripción de las exploraciones de RM y los perfiles de marcadores en ellas

| Perfiles de RM | Total |
|---|-------------------|
| Participantes | 2348 |
| Número total de exploraciones de RM | 4127 |
| Promedio de intervalo entre las exploraciones de RM, años | 3,4 (2,6-4,4) |
| Edad en el momento de la RM, años | 74 ± 7 |
| VIC total, ml | 1136 ± 112 |
| Volúmenes tisulares encefálicos, % del VIC | |
| Tejido encefálico total | 79,9 ± 3,8 |
| Sustancia gris | 45,6 ± 2,9 |
| Sustancia blanca | 34,3 ± 3,5 |
| Hipocampo | 0,57 ± 0,06 |
| Marcadores de microangiopatía cerebral | |
| Hiperintensidades de sustancia blanca, % del VIC | 0,5 (0,3-1,0) |
| Presencia de infartos lacunares | 313 (11,8) |
| Presencia de microhemorragias cerebrales | 750 (28,4) |
| Medidas de la integridad microestructural de la sustancia blanca | |
| Anisotropía fraccional | 0,34 ± 0,02 |
| Difusividad media, 10 ⁻³ mm ² /s | 0,77 ± 0,03 |
| Cambio en los volúmenes tisulares encefálicos, % del VIC al año | |
| Tejido encefálico total | -0,32 ± 0,5 |
| Sustancia gris | -0,10 ± 0,9 |
| Sustancia blanca | -0,23 ± 0,8 |
| Hipocampo | -0,003 ± 0,006 |
| Progresión de marcadores de microangiopatía cerebral | |
| Hiperintensidades de sustancia blanca, % del VIC al año | 0,02 (0,003-0,06) |
| Infartos lacunares | 100 (5,1) |
| Microhemorragias cerebrales | 189 (9,6) |
| Cambio en la integridad microestructural de la sustancia blanca | |
| Cambio en la anisotropía fraccional, 10 ⁻⁶ al año | -1,3 ± 4,1 |
| Cambio en la difusividad media (10 ⁻⁶ mm ² /s al año) | 3,8 ± 6,4 |

Los valores corresponden a n, mediana (RIC), media ± DE o n (%), salvo que se indique lo contrario.

RM = resonancia magnética; VIC = volumen intracraneal.

exploraciones de imagen de tensor de difusión (DTI). Los datos se preprocesaron con el empleo de un protocolo estandarizado (18). Se evaluó la anisotropía fraccional (AF) global y la difusividad media (DM) en la sustancia blanca de aspecto normal (19). La AF mide la direccionalidad de la difusión, mientras que la DM mide la magnitud total de la difusión de agua. Un valor inferior de AF y un valor superior de DM indican una menor integridad microestructural de la sustancia blanca.

Evaluamos como parámetro principal la presencia de marcadores bien establecidos de la microangiopatía cerebral en una sola exploración de RM, y su progresión en 2 exploraciones secuenciales con un intervalo medio entre ellas de 3,4 años. La presencia de marcadores de microangiopatía cerebral incluye lo siguiente: 1) carga elevada de HSB, definida como un volumen de hiperintensidad de la sustancia blanca situado dentro del cuartil superior; 2) la presencia de (≥ 1) infartos lacunares; y 3) la presen-

cia de (≥ 1) microhemorragias. Evaluamos estos marcadores tanto con cada uno de ellos de forma individual como mediante una variable de valoración combinada (20); esta última se definió como la presencia de cualquiera de los 3 marcadores antes citados. De manera coherente con ello, se evaluó la progresión de la microangiopatía cerebral en 2 exploraciones secuenciales en los participantes en los que se realizaron 2 o más exploraciones de RM. La progresión incluye lo siguiente: 1) tasa de cambio del volumen de las HSB (es decir, los cambios volumétricos divididos por los intervalos de tiempo transcurridos entre las exploraciones sucesivas) situadas en el cuartil superior; 2) ≥ 1 infartos lacunares nuevos aparecidos en la segunda exploración; y 3) ≥ 1 microhemorragias nuevas aparecidas en la segunda exploración. De igual modo, la progresión de

estos marcadores se evaluó tanto con cada uno de ellos de forma individual como mediante una variable de valoración combinada (que se definió como la progresión en cualquiera de los 3 marcadores). Examinamos también las mediciones de la microangiopatía cerebral mediante variables continuas, como el volumen de HSB, el número de infartos lacunares y el número de microhemorragias.

Determinamos asimismo los volúmenes tisulares encefálicos, incluido el tejido encefálico total, la sustancia gris, la sustancia blanca normal y el volumen total del hipocampo. Con objeto de introducir una corrección respecto al tamaño de la cabeza, todos esos parámetros volumétricos se expresaron en forma de porcentaje del volumen intracraneal total (es decir, la suma de los volúmenes de la sustancia gris y la sustancia blanca y del líquido cefalorraquídeo). Evaluamos también la tasa de cambio de los volúmenes tisulares encefálicos (calculada mediante los cambios volumétricos divididos por los intervalos de tiempo entre las exploraciones).

Para evaluar los cambios de la sustancia blanca cerebral en la fase inicial, examinamos parámetros indicativos de la integridad microestructural de la sustancia blanca (AF global y DM) y su tasa de cambio en 2 visitas secuenciales, utilizando métodos coherentes con los empleados para los volúmenes tisulares encefálicos que se han descrito anteriormente.

OTROS PARÁMETROS. Se obtuvo información sobre las características demográficas en la primera visita. En cada visita se evaluó el tabaquismo, el índice de masa corporal, el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad y el uso de medicación, con el empleo de protocolos estandarizados. La hipertensión se definió como una PA en reposo superior a 140/90 mm Hg o un uso de medicación reductora de la PA. La diabetes mellitus se definió como una glucemia en ayunas de $\geq 7,0$ mmol/l o uso de medicación antidiabética. La enfermedad cardiovascular, incluido el ictus, la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardíaca y la fibrilación auricular, se evaluó mediante entrevistas y se verificó mediante el examen de la historia clínica (12,21). Se realizó también un examen de detección de la demencia y el ictus en la situación inicial y en todas las visitas de seguimiento mediante la aplicación de protocolos estandarizados. Además, se realizó una vigilancia continuada de todos los participantes para detectar la demencia y el ictus mediante un vínculo electrónico con las historias clínicas de su práctica clínica habitual (22,23).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Para examinar la asociación entre la variación de la PA y los marcadores de la RM, realizamos 2 series de análisis a los que denominaremos en adelante «análisis de presencia» y «análisis de progresión» (figura 2 del suplemento). Se utilizaron ecuaciones de estimación generalizada (GEE) con una matriz de correlación con autorregresión de primer orden y una va-

rianza robusta (empírica) para tener en cuenta la correlación intraindividual de las observaciones repetidas (24). El uso de valores de error estándar empíricos proporciona unas estimaciones que son robustas frente a la especificación errónea de la varianza intraindividual (25). Los modelos de GEE se aplicaron con el empleo del procedimiento GENMOD en el programa SAS. Concretamente, en los análisis de presencia se examinó la relación entre la variación de la PA y la presencia de los marcadores de RM en una visita posterior, mientras que en los análisis de progresión se examinó la relación entre la variación de la PA y la progresión (o el cambio) de los marcadores de RM entre visitas sucesivas. En ambos tipos de análisis, incluimos tan solo la variación de la PA medida en las visitas antes de la evaluación de los resultados de la RM con objeto de esclarecer el orden temporal de las asociaciones. Para el análisis de presencia se dispuso finalmente de datos de 2348 participantes con un total de 8037 pares de mediciones sucesivas y la mediana del intervalo de tiempo transcurrido entre la medición de la variación de la PA y la exploración de RM fue de 7,0 años (RIC: 5,2 a 12,5 años); para el análisis de progresión, se dispuso de datos de 1109 participantes con un total de 5585 pares de determinaciones repetidas y la mediana del intervalo de tiempo transcurrido entre la variación de la PA y la progresión de los marcadores de RM en 2 visitas secuenciales (la primera de las 2 visitas) fue de 5,0 años (RIC: 1,2 a 10,9 años). Se utilizaron funciones de asociación diferentes en los modelos de GEE según procediera: se usó una regresión logística para estimar los valores de *odds ratio* (OR) para la presencia de los marcadores de RM; se utilizó una regresión de Poisson para calcular el riesgo relativo (RR) de progresión de los marcadores de RM; se aplicó una regresión lineal para los parámetros volumétricos encefálicos en forma de puntuaciones Z.

Con objeto de introducir un control respecto a posibles factores de confusión, en los modelos finales aplicamos un ajuste para las variables de edad, sexo, genotipo de APOE, tabaquismo, peso (evaluado según el índice de masa corporal) y antecedentes de diabetes. Estas covariables se actualizaron simultáneamente con las mediciones de la variación de la PA. Para los parámetros de RM relativos a la integridad microestructural de la sustancia blanca, llevamos a cabo también otro análisis con un ajuste adicional respecto a los volúmenes de la sustancia blanca de aspecto normal y de las HSB, con objeto de evaluar la asociación independiente de los cambios macroestructurales encefálicos. Todas las covariables, excepto la edad, fueron cualitativas: para los datos no disponibles (< 10%) se añadió una categoría adicional de falta de datos. Para los parámetros expresados en categorías de variación de la PA, se tomó como grupo de referencia la categoría en la que había la variación más baja de la PA. Se realizaron pruebas de tendencia lineal mediante la inclusión de un

TABLA 3. Variación de la PAS y microangiopatía cerebral

| Marcadores de la RM | Variación de la PAS (en terciles) | | | Valor de p para la tendencia | Variación de la PAS (como variable continua) | |
|---|-----------------------------------|--------------------------|---------------------|------------------------------|--|------------|
| | Pequeña (< 1,4%/año) | Moderada (1,4%-3,3%/año) | Grande (> 3,3%/año) | | Por DE | Valor de p |
| Valores de <i>odds ratio</i> para la presencia de microangiopatía cerebral* | | | | | | |
| HSB | 1,00 (ref) | 1,09 (1,01-1,19) | 1,32 (1,21-1,43) | < 0,001 | 1,15 (1,11-1,20) | < 0,001 |
| Microhemorragias | 1,00 (ref) | 1,09 (0,97-1,23) | 1,16 (1,03-1,31) | 0,017 | 1,07 (1,02-1,13) | 0,012 |
| Infartos lacunares | 1,00 (ref) | 1,06 (0,89-1,27) | 1,25 (1,04-1,48) | 0,017 | 1,07 (1,00-1,15) | 0,057 |
| Variable de valoración combinada† | 1,00 (ref) | 1,13 (1,02-1,25) | 1,30 (1,18-1,45) | < 0,001 | 1,13 (1,08-1,19) | < 0,001 |
| Valores de riesgo relativo para la progresión de la microangiopatía cerebral* | | | | | | |
| HSB | 1,00 (ref) | 1,03 (0,93-1,15) | 1,14 (1,02-1,27) | 0,023 | 1,04 (1,00-1,09) | 0,081 |
| Microhemorragias | 1,00 (ref) | 1,11 (0,94-1,32) | 1,09 (0,91-1,30) | 0,339 | 1,05 (0,98-1,13) | 0,176 |
| Infartos lacunares | 1,00 (ref) | 0,91 (0,66-1,26) | 1,00 (0,73-1,37) | 0,970 | 1,08 (0,92-1,27) | 0,338 |
| Variable de valoración combinada‡ | 1,00 (ref) | 1,04 (0,95-1,14) | 1,14 (1,03-1,25) | 0,008 | 1,04 (1,00-1,08) | 0,054 |

Los valores corresponden a *odds ratio* o riesgo relativo (intervalo de confianza del 95%). *Los análisis de presencia examinan la relación entre la variación de la PA y la presencia de marcadores cerebrovasculares en una visita posterior con RM, mientras que los análisis de progresión examinan la relación entre la PA y el cambio en los marcadores de la RM entre visitas sucesivas (véase el texto y la [figura 2 del suplemento](#)). Las estimaciones de la asociación se ajustaron respecto a las variables de edad, sexo, tabaquismo, índice de masa corporal, genotipo de APOE y antecedentes de diabetes. † Definido como la presencia de cualquiera de los 3 marcadores siguientes: hiperintensidades de sustancia blanca (HSB), microhemorragias e infartos lacunares. ‡ Definido como la progresión de cualquiera de los 3 marcadores siguientes: HSB, microhemorragias e infartos lacunares. Abreviaturas como en la [tabla 1](#).

solo término ordinal en los modelos. En el caso de que hubiera una tendencia no lineal, se evaluó la curvatura con el empleo de *splines* cúbicos restringidos (26).

En nuestros análisis secundarios, para examinar la repercusión de la medicación antihipertensiva en las asociaciones observadas, estratificamos el análisis según el uso de medicación antihipertensiva durante las 2 visitas secuenciales en las que se evaluó la variación de la PA (clasificando a los pacientes en función del uso continuo, el uso intermitente o la ausencia de uso). Estratificamos también los análisis según la edad, el sexo y la hipertensión en la situación inicial, para identificar posibles modificaciones del efecto. Para determinar si las asociaciones a corto plazo diferían de las asociaciones a largo plazo, estratificamos el análisis según la ventana temporal de exposición (es decir, para la variación de la PA en un plazo de ≤ 7 [mediana] años frente a > 7 años respecto a la exploración de RM). La interacción se evaluó formalmente en una escala multiplicativa mediante la adición al modelo de un término de producto.

Se realizaron los siguientes análisis para evaluar la robustez de los resultados principales: 1) con un ajuste adicional para el nivel medio de PA. No se aplicó el ajuste en el modelo primario, ya que la variación de la PA se expresa en forma de porcentaje del nivel medio de PA, que se ha considerado el nivel de PA; y 2) con un ajuste adicional para los antecedentes de enfermedad cardiovascular y para el uso de medicación antihipertensiva.

Todas las estimaciones del efecto se presentan con los correspondientes intervalos de confianza del 95%. Todos los valores de p presentados son bilaterales, y se consideró estadísticamente significativo un valor de p de 0,05 o

inferior, determinado por la detección de falsos resultados, tras aplicar una corrección para la realización de múltiples comparaciones (27). Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa SAS versión 9.4 (SAS Institute Inc.).

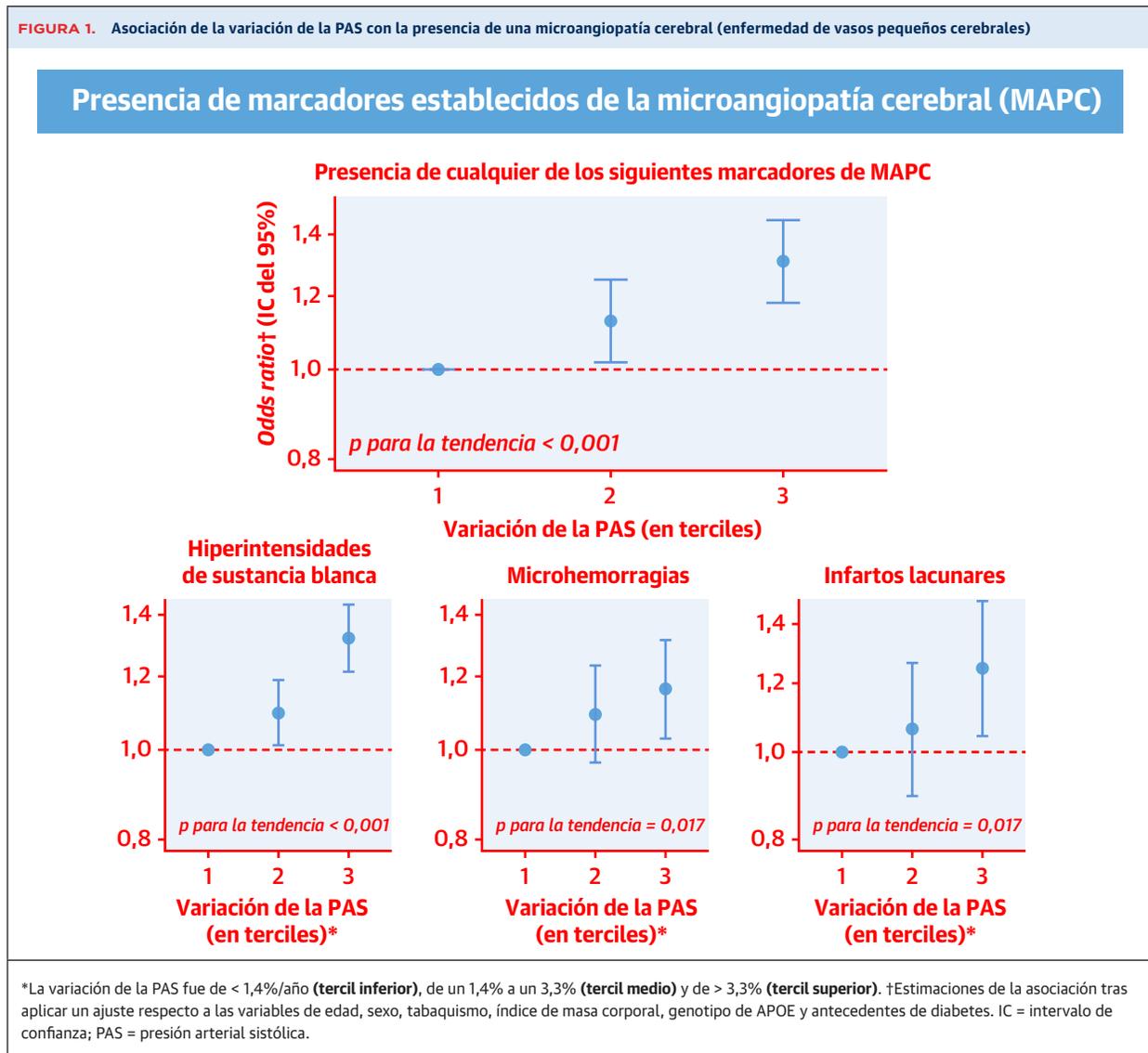
RESULTADOS

De los 2348 participantes, 1312 (55,9%) fueron mujeres y la media (DE) de edad fue de 61,8 (5,0) años. En la [tabla 1](#) se describen las características de los participantes. En la [tabla 2](#) se resumen las características de los marcadores de la RM y sus cambios en visitas secuenciales con una separación media entre ellas de 3,4 años.

VARIACIÓN DE LA PAS Y MICROANGIOPATÍA CEREBRAL.

En la [tabla 3](#) y la [figura 1](#) se muestran las asociaciones, con un ajuste multivariante, entre la variación de la PAS y la presencia de marcadores de la microangiopatía cerebral. La probabilidad de tener cualquiera de los marcadores de la microangiopatía cerebral en una exploración de RM posterior fue más alta cuando la variación de la PAS era mayor (OR para la comparación del tercil superior con el tercil inferior: 1,30, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,18 a 1,45). Se observó una asociación similar con la variación grande de la PAS para una carga elevada de HSB (OR: 1,32; IC del 95%: 1,21 a 1,43), para la presencia de microhemorragias (OR: 1,16; IC del 95%: 1,03 a 1,31) y para la presencia de infartos lacunares (OR: 1,25; IC del 95%: 1,04 a 1,48). En un análisis adicional con el empleo de parámetros de valoración continuos de estos marcadores de la RM se obtuvieron resultados coherentes, que mostraron una asociación significativa entre la

FIGURA 1. Asociación de la variación de la PAS con la presencia de una microangiopatía cerebral (enfermedad de vasos pequeños cerebrales)



variación de la PAS y el volumen de HSB o el número de infartos lacunares (p para la tendencia < 0,05 en ambos casos) y una asociación en el límite de la significación con el número de microhemorragias (tabla 1 del suplemento).

De forma coherente con ello, tal como se muestra en la tabla 3, se observó un riesgo superior de progresión de cualquiera de los marcadores de la microangiopatía cerebral cuando la variación de la PAS era grande (RR: 1,14; IC del 95%: 1,03 a 1,25). Más concretamente, una variación grande de la PAS se asoció a una progresión rápida en las HSB (RR para la comparación del tercil superior con el tercil inferior: 1,14; IC del 95%: 1,02 a 1,27), mientras que las asociaciones de la variación de la PAS con el riesgo de presentar microhemorragias incidentes e infartos lacunares incidentes no fueron estadísticamente significativas (p para la tendencia > 0,05 en ambos casos).

En la tabla 4 se resume la asociación entre el aumento o la disminución de la PAS y la presencia y la progresión de los marcadores establecidos de la microangiopatía cerebral. Las asociaciones de la variación de la PAS con la presencia de marcadores de la microangiopatía cerebral se dieron con independencia de que se tratara de un aumento o una disminución de la PAS. El sentido de las estimaciones de la asociación fue coherente para la progresión de la microangiopatía cerebral evaluada como variable combinada, así como para la progresión de las HSB y las microhemorragias, si bien ninguna de estas asociaciones alcanzó significación estadística.

VARIACIÓN DE LA PAS Y VOLÚMENES TISULARES ENCEFÁLICOS. Tal como se muestra en la tabla 5 y la figura 2, una mayor variación de la PAS se asoció a un menor volumen tisular encefálico total, así como a los volúme-

TABLA 4. Aumento o disminución de la PAS y microangiopatía cerebral

| Marcadores de la RM | Aumento o disminución de la PAS (%/año) | | | Valor de p para la tendencia* |
|--|---|------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| | Disminución grande (< -1,5%) | Estable (-1,5% a 3,5%) | Aumento grande (> 3,5%) | |
| Valores de <i>odds ratio</i> para la presencia de marcadores de la microangiopatía cerebral (análisis de presencia)† | | | | |
| HSB | 1,28 (1,18-1,40) | 1,00 (ref) | 1,20 (1,11-1,30) | < 0,001 |
| Microhemorragias | 1,16 (1,03-1,32) | 1,00 (ref) | 1,19 (1,05-1,34) | 0,003 |
| Infartos lacunares | 1,24 (1,05-1,48) | 1,00 (ref) | 1,15 (0,96-1,38) | 0,056 |
| Variable de valoración combinada‡ | 1,33 (1,19-1,47) | 1,00 (ref) | 1,22 (1,10-1,35) | < 0,001 |
| Riesgo relativo para la progresión de los marcadores de microangiopatía cerebral (análisis de progresión)† | | | | |
| HSB | 1,12 (1,00-1,25) | 1,00 (ref) | 1,15 (1,03-1,28) | 0,090 |
| Microhemorragias | 1,17 (1,00-1,38) | 1,00 (ref) | 1,11 (0,92-1,33) | 0,356 |
| Infartos lacunares | 1,22 (0,90-1,65) | 1,00 (ref) | 0,85 (0,60-1,21) | 0,662 |
| Variable de valoración combinada§ | 1,14 (1,04-1,25) | 1,00 (ref) | 1,14 (1,04-1,25) | 0,127 |

Los valores corresponden a *odds ratio* o riesgo relativo (intervalo de confianza del 95%). * Valor de p para la tendencia no lineal. † Los análisis de presencia examinan la relación entre la variación de la PA y la presencia de marcadores cerebrovasculares en una visita posterior con RM, mientras que los análisis de progresión examinan la relación entre la PA y el cambio en los marcadores de la RM entre visitas sucesivas (véase el texto y la [figura 2 del suplemento](#)). Las estimaciones de la asociación se ajustaron respecto a las variables de edad, sexo, tabaquismo, índice de masa corporal, genotipo de APOE y antecedentes de diabetes. ‡ Definido como la presencia de cualquiera de los 3 marcadores siguientes: HSB, microhemorragias e infartos lacunares. § Definido como la progresión de cualquiera de los 3 marcadores siguientes: HSB, microhemorragias e infartos lacunares. Abreviaturas como en las [tablas 1 y 3](#).

nes de la sustancia blanca, la sustancia gris y el hipocampo (p para la tendencia < 0,05 en todos los casos), y la magnitud de la asociación fue superior para la sustancia blanca y para el hipocampo en comparación con la sustancia gris. Una mayor variación de la PAS se asoció también a una reducción más rápida de los volúmenes tisulares encefálicos totales en 2 exploraciones de RM secuenciales (valor de p para la tendencia = 0,032), mientras que las asociaciones con los cambios observados en subregiones (es decir, sustancia blanca, sustancia gris o hipocampo) fueron menos uniformes y no alcanzaron significación estadística ([tabla 5](#)). Se observaron volúmenes tisulares encefálicos menores tanto con un aumento

como con una disminución grandes de la PAS ([tabla 2 del suplemento](#)).

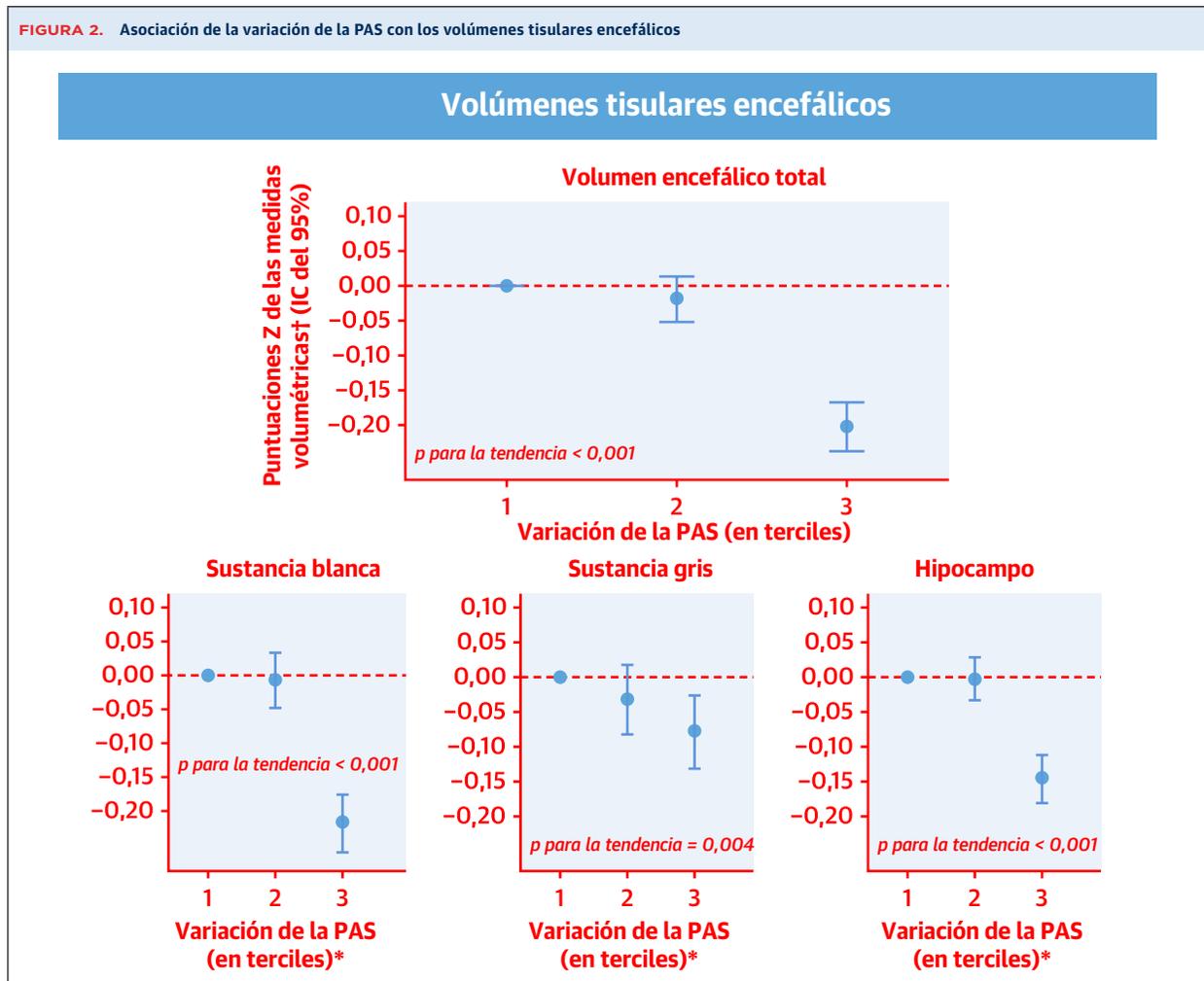
VARIACIÓN DE LA PAS E INTEGRIDAD MICROESTRUCTURAL DE LA SUSTANCIA BLANCA. En la [tabla 6](#) y la [figura 3](#) se muestra la asociación entre la variación de la PAS y la integridad microestructural de la sustancia blanca. Una variación mayor de la PAS se asoció tanto a una AF global inferior como a una DM superior en los modelos primarios con ajuste para variables múltiples (beta [IC del 95%] para la comparación de los terciles extremos de la variación de la PAS: -0,08 [-0,13 a -0,04] para la AF y 0,16 [0,12 a 0,20] para la DM). Tras un ajuste adicional para el volumen de sustancia blanca de aspecto normal y

TABLA 5. Asociación de la variación de la PAS con los volúmenes tisulares encefálicos

| Marcadores de la RM | Variación de la PAS (en terciles) | | | Valor de p para la tendencia | Variación de la PAS (como variable continua) | |
|---|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------------|--|------------|
| | Pequeña (< 1,4%/año) | Moderada (1,4%-3,3%/año) | Grande (> 3,3%/año) | | Por DE | Valor de p |
| Volúmenes tisulares encefálicos (en forma de puntuación z)* | | | | | | |
| Tejido encefálico total | 1,00 (ref) | -0,02 (-0,05 a 0,01) | -0,20 (-0,24 a -0,17) | < 0,001 | -0,10 (-0,12 a -0,09) | < 0,001 |
| Sustancia gris | 1,00 (ref) | -0,03 (-0,08 a 0,02) | -0,08 (-0,13 a -0,03) | 0,004 | -0,04 (-0,06 a -0,02) | < 0,001 |
| Sustancia blanca | 1,00 (ref) | -0,01 (-0,05 a 0,03) | -0,22 (-0,26 a -0,18) | < 0,001 | -0,10 (-0,12 a -0,08) | < 0,001 |
| Hipocampo | 1,00 (ref) | 0,00 (-0,04 a 0,03) | -0,15 (-0,18 a -0,11) | < 0,001 | -0,08 (-0,09 a -0,06) | < 0,001 |
| Cambio de los volúmenes tisulares encefálicos entre dos visitas sucesivas (en forma de puntuación z)* | | | | | | |
| Tejido encefálico total | 1,00 (ref) | -0,09 (-0,17 a -0,01) | -0,09 (-0,18 a 0,00) | 0,032 | -0,04 (-0,08 a -0,01) | 0,024 |
| Sustancia gris | 1,00 (ref) | -0,07 (-0,15 a 0,01) | -0,01 (-0,10 a 0,08) | 0,738 | 0,00 (-0,04 a 0,04) | 0,960 |
| Sustancia blanca | 1,00 (ref) | 0,03 (-0,04 a 0,10) | -0,02 (-0,10 a 0,06) | 0,659 | -0,01 (-0,04 a 0,02) | 0,413 |
| Hipocampo | 1,00 (ref) | 0,02 (-0,06 a 0,10) | -0,07 (-0,16 a 0,03) | 0,175 | -0,07 (-0,10 a -0,03) | < 0,001 |

Los valores corresponden a puntuaciones z (IC del 95%). *Las estimaciones de la asociación se ajustaron respecto a las variables de edad, sexo, tabaquismo, índice de masa corporal, genotipo de APOE y antecedentes de diabetes. Abreviaturas como en la [tabla 1](#).

FIGURA 2. Asociación de la variación de la PAS con los volúmenes tisulares encefálicos



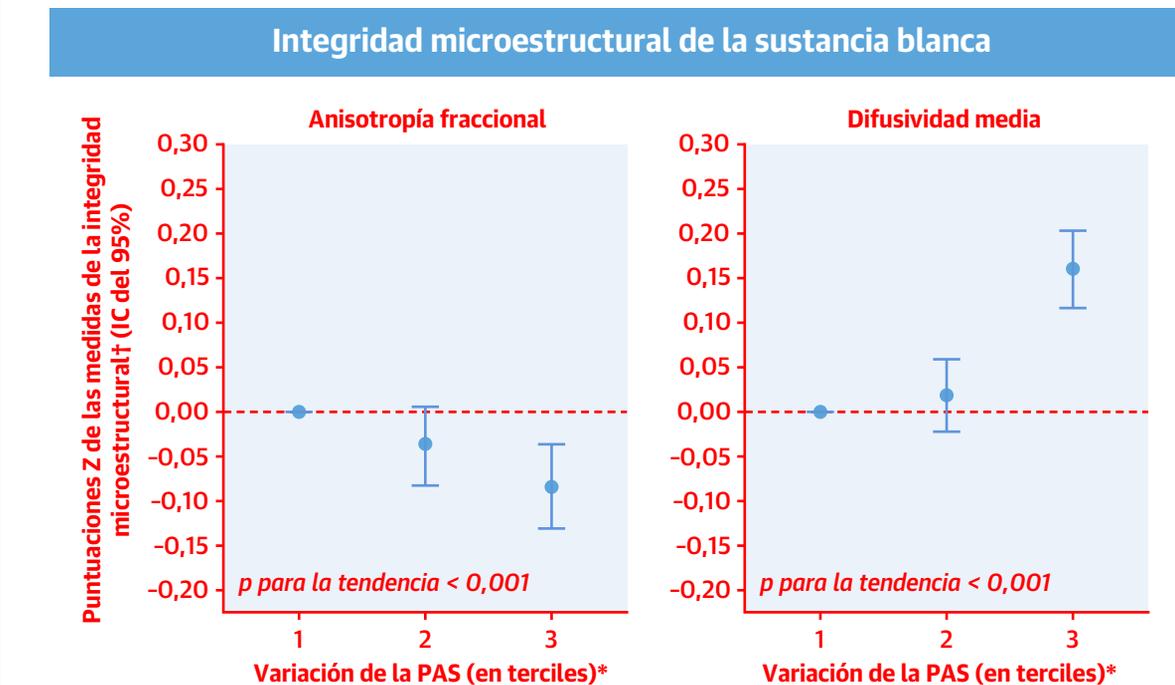
*La variación de la PAS fue de < 1,4%/año (tercil inferior), de un 1,4% a un 3,3% (tercil medio) y de > 3,3% (tercil superior). †Estimaciones de la asociación tras aplicar un ajuste respecto a las variables de edad, sexo, tabaquismo, índice de masa corporal, genotipo de APOE y antecedentes de diabetes. Abreviaturas como en la figura 1.

TABLA 6. Asociación de la variación de la PAS con la integridad microestructural de la sustancia blanca

| Marcadores de la RM | Variación de la PAS (en terciles) | | | Valor de p para la tendencia | Variación de la PAS (como variable continua) | |
|---|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------------|--|------------|
| | Pequeña (< 1,4%/año) | Moderada (1,4%-3,3%/año) | Grande (> 3,3%/año) | | Por DE | Valor de p |
| Integridad microestructural de la sustancia blanca (en forma de puntuación z) | | | | | | |
| Anisotropía fraccional* | 1,00 (ref) | -0,04 (-0,08 a 0,01) | -0,08 (-0,13 a -0,04) | < 0,001 | -0,04 (-0,06 a -0,02) | < 0,001 |
| Difusividad media* | 1,00 (ref) | 0,02 (-0,02 a 0,06) | 0,16 (0,12 a 0,20) | < 0,001 | 0,08 (0,07 a 0,10) | < 0,001 |
| Anisotropía fraccional† | 1,00 (ref) | -0,02 (-0,05 a 0,01) | -0,05 (-0,08 a -0,01) | 0,006 | -0,03 (-0,04 a -0,01) | < 0,001 |
| Difusividad media† | 1,00 (ref) | 0,01 (-0,04 a 0,05) | 0,11 (0,07 a 0,16) | < 0,001 | 0,06 (0,04 a 0,08) | < 0,001 |
| Cambio de la integridad microestructural de la sustancia blanca entre dos visitas sucesivas (en forma de puntuación z)* | | | | | | |
| Anisotropía fraccional | 1,00 (ref) | -0,03 (-0,22 a 0,17) | 0,00 (-0,25 a 0,24) | 0,952 | 0,02 (-0,12 a 0,16) | 0,807 |
| Difusividad media | 1,00 (ref) | 0,03 (-0,15 a 0,21) | 0,07 (-0,17 a 0,31) | 0,566 | -0,02 (-0,24 a 0,20) | 0,856 |

* Las estimaciones de la asociación se ajustaron respecto a las variables de edad, sexo, tabaquismo, índice de masa corporal, genotipo de APOE y antecedentes de diabetes. † Con un ajuste adicional para el volumen de la sustancia blanca de aspecto normal y el volumen de la HSB además de las covariables para las que se ajustaron los modelos primarios.

Abreviaturas como en las tablas 1 y 3.

FIGURA 3. Asociación de la variación de la PAS con la integridad microestructural de la sustancia blanca

*La variación de la PAS fue de < 1,4%/año (**tercil inferior**), de un 1,4% a un 3,3% (**tercil medio**) y de > 3,3% (**tercil superior**). †Estimaciones de la asociación tras aplicar un ajuste respecto a las variables de edad, sexo, tabaquismo, índice de masa corporal, genotipo de APOE y antecedentes de diabetes. Abreviaturas como en la **figura 1**.

para el volumen de HSB, la asociación continuó siendo estadísticamente significativa tanto para la AF como para la DM [beta = -0,05 [-0,08 a -0,01] para la AF y beta = 0,11 [0,07 a 0,16] para la DM). Al evaluar los cambios de la AF y la DM en 2 exploraciones de RM secuenciales, se observó una atenuación sustancial de sus asociaciones con la variación de la PAS ($p > 0,05$; **tabla 6**). Las asociaciones con una AF inferior y con una DM superior se observaron tanto para las disminuciones como para los aumentos grandes de la PAS (**tabla 2 del suplemento**).

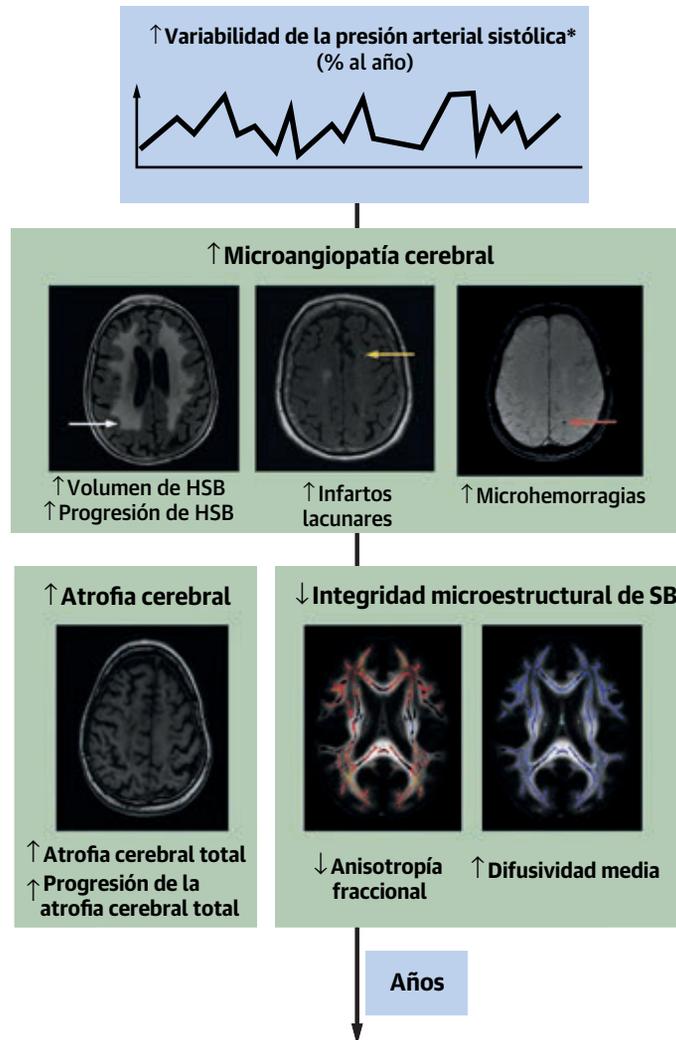
ANÁLISIS SECUNDARIOS Y DE SENSIBILIDAD. Los resultados del análisis principal no mostraron diferencias significativas en función de la medicación antihipertensiva, la edad, el sexo o la hipertensión en la situación inicial, ni tampoco según la duración del seguimiento (**figura 3 del suplemento**). Las asociaciones de la variación de la PAD con la presencia y con la progresión de la microangiopatía cerebral fueron similares a las observadas para la variación de la PAS y parecieron ser también más intensas (**tabla 3 del suplemento**). Un ajuste adicional para el nivel medio de PA produjo básicamente los mismos resultados (**tabla 4 del suplemento**). Los ajustes respecto a los antecedentes de enfermedad cardiovascular y respecto al uso de medicación antihipertensiva produjeron resultados similares (**tabla 5 del suplemento**).

DISCUSIÓN

En este estudio de cohorte de base poblacional formada por adultos de edad avanzada observamos que una variación grande de la PA entre determinaciones secuenciales con una separación media entre ellas de 4 años se asoció con la presencia de marcadores establecidos de la microangiopatía cerebral, con volúmenes tisulares encefálicos menores y con una peor integridad microestructural de la sustancia blanca (**ilustración central**). Una mayor variación de la PA se asoció también a una progresión más rápida de la HSB. Estas asociaciones fueron similares con independencia del sentido que tuviera la variación de la PA, y se observaron también tras tener en cuenta el nivel medio de PA durante el mismo periodo de tiempo, con asociaciones uniformes para la variación de la PAS y la de la PAD.

COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS. En estudios de cohorte prospectivos previos sobre la variabilidad de la PA a largo plazo y los marcadores de las exploraciones de neuroimagen se han obtenido resultados contradictorios, pero se ha tratado de estudios con un tamaño muestral pequeño y con una evidencia limitada sobre la progresión posterior de los marcadores de RM (11). Nuestro estudio examinó la asociación entre la variación

ILUSTRACIÓN CENTRAL Asociación de la variabilidad de la presión arterial sistólica con los posteriores parámetros de enfermedad cerebral subclínica en la resonancia magnética



Ma, Y. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(19):2387-99.

*Corresponde a la diferencia absoluta de la PAS dividida por la media de PAS en 2 visitas secuenciales con un intervalo medio de separación entre ellas de 4 años, estandarizada mediante un escalado al porcentaje anual. HSB = hiperintensidades de sustancia blanca; PAS = presión arterial sistólica.

de la PA y tanto la presencia como la progresión de una mayor variedad de parámetros estructurales y microestructurales encefálicos en una muestra más grande. Ello permite obtener un mejor conocimiento de la relación integrada entre la variación de la PA y la salud cerebral en especial por lo que respecta a la etiología vascular en las etapas iniciales de la demencia y el ictus. Nuestro estudio aporta también nuevas evidencias sobre la asociación entre la variación de la PA a largo plazo y la integridad microestructural de la sustancia blanca. Estos resultados son coherentes con los de un estudio previo que relacionó la mayor variación de la PAS, medida con el mismo método, con un riesgo elevado de demencia y de mortali-

dad (10). Nuestros resultados concuerdan también con el conjunto de evidencias que relacionan la variabilidad de la PA a largo plazo con el ictus, la enfermedad coronaria y la enfermedad renal (28,29).

Las observaciones de este estudio sugieren un posible efecto nocivo de la variación de la PA sobre la sustancia blanca cerebral. En primer lugar, la asociación de la variación de la PA tanto con la presencia como con la progresión de las HSB, que concuerda con lo indicado por estudios previos (11), pareció ser más pronunciada que la de los infartos lacunares y las microhemorragias. En segundo lugar, la asociación con la variación de la PA fue más intensa por lo que respecta al volumen de sustancia

blanca que para el volumen de sustancia gris, lo cual es coherente con la evidencia que indica que la sustancia blanca podría ser más vulnerable al deterioro vascular (30). En tercer lugar, la variación de la PA se asoció a una peor integridad microestructural de la sustancia blanca, incluso después de tener en cuenta el volumen de sustancia blanca total y la carga de HSB, lo cual sugiere que la variación de la PA puede contribuir a producir una lesión de la sustancia blanca antes de que haya una anomalía macroestructural en el cerebro. Las asociaciones de la variación de la PA con los cambios de estos marcadores de las exploraciones de neuroimagen mostraron una atenuación sustancial, debido posiblemente a la potencia estadística limitada en el análisis de progresión o a los intervalos de tiempo cortos entre las exploraciones de RM. Además, en nuestro estudio se observó también un perfil de enfermedad cerebral subclínica más desfavorable cuando había un aumento o una disminución grande de la PA, y esto sugiere que es la magnitud de la variación de la PA y no su sentido (es decir, aumento o disminución) lo que desempeña un papel crucial, en consonancia con lo indicado por nuestro estudio previo sobre la variación de la PA y el riesgo de demencia (10).

POSIBLES MECANISMOS. Los mecanismos subyacentes en la relación entre la variabilidad de la PA y la enfermedad vascular cerebral subclínica son en gran parte desconocidos (31). En primer lugar, una variabilidad grande de la PA podría aumentar la pulsatilidad del flujo sanguíneo y amortiguar la suavización de flujo sanguíneo a medida que progresa hacia las arterias pequeñas, en especial en los órganos muy perfundidos, como el cerebro, causando un daño en los microvasos cerebrales (32). En segundo lugar, la disfunción endotelial puede desempeñar también un papel (33). Según lo que han sugerido los estudios realizados en animales, una variabilidad grande de la PA podría inhibir la producción de óxido nítrico y causar un deterioro de la función endotelial, contribuyendo con ello a producir daños en la «unidad neurovascular» y una anomalía de la barrera hematoencefálica, que facilitarían la aparición de una microangiopatía cerebral (34). En tercer lugar, los niveles bajos y altos extremos de la PA debidos a una variabilidad excesiva de esta pueden quedar fuera de los límites que es capaz de controlar la autorregulación cerebral y contribuir a causar un daño de los vasos sanguíneos (35). Por ejemplo, una PA situada por debajo del límite inferior de la autorregulación puede conducir a una hipoperfusión y un daño isquémico cerebral asociado a ella (36), mientras que una PA situada por encima del límite superior puede causar una encefalopatía hipertensiva (37). También es posible que haya una explicación alternativa no causal. Si un deterioro cerebral subclínico causa una disfunción del sistema nervioso autónomo central, ello podría dar lugar también a una va-

riabilidad excesiva de la PA (38). Es de destacar que la variación crónica de la PA a lo largo de períodos de años puede tener unos mecanismos subyacentes diferentes de los que se dan en la variabilidad de la PA de hora a hora o de día a día (9), y será necesaria una mayor investigación al respecto.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, evaluamos la variación de la PA en 2 visitas secuenciales, utilizando para ello un método práctico y sencillo, sin modelización estadística. Este enfoque permitió reducir al mínimo el problema de la posible especificación errónea del modelo, pero puede haber un error de medición sustancial que podría llevar a una infraestimación de las asociaciones (39). En segundo lugar, los análisis de progresión se limitaron a los participantes en los que se dispuso de como mínimo 2 visitas secuenciales con exploraciones de RM; por consiguiente, es posible que haya un sesgo de supervivencia. En tercer lugar, para evaluar la progresión de las microhemorragias y los infartos lacunares, hubiera sido ideal disponer de evaluaciones en paralelo de las exploraciones de RM repetidas de cada participante, pero este proceso es muy laborioso y requiere mucho tiempo. Nuestro estudio, al evaluar la progresión mediante la comparación de mediciones realizadas en momentos diferentes y por evaluadores independientes, es propenso a una clasificación errónea no diferencial, y ello puede haber atenuado también las relaciones reales. De igual modo, es posible también un error de medición en los cambios de los parámetros volumétricos encefálicos, aunque se ha empleado un protocolo estandarizado en todas las visitas del estudio. Por último, los resultados observados para la variación de la PA a lo largo de períodos de años pueden no ser generalizables a la variabilidad en período de días o más breves.

CONCLUSIONES

Una mayor variación de la PA se asoció a la presencia de marcadores establecidos de la microangiopatía cerebral, volúmenes tisulares encefálicos más pequeños, una peor integridad microestructural de la sustancia blanca y una progresión más rápida de las HSB. Estos resultados sugieren que la variación de la PA puede desempeñar un papel importante en la etiología de los cambios cerebrales subclínicos y contribuir, por lo tanto, a la aparición del ictus y la demencia. Si la asociación observada tiene carácter causal, sugiere nuevamente que hay una oportunidad prometedora de prevenir el ictus y la demencia en una fase temprana mediante el abordaje de la variación de la PA.

AGRADECIMIENTOS Los autores desean expresar su agradecimiento a la dedicación, compromiso y contribución de los habitantes, los médicos generales y los farmacéuticos del distrito de Ommoord al *Rotterdam Study*.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Yuan Ma, Department of Epidemiology, Harvard T.H. Chan School of Public Health, 677 Huntington Avenue Kresge 906, Boston, Massachusetts 02115, Estados Unidos. correo electrónico: yuanma@hsph.harvard.edu. O BIEN Dr. Meike W. Vernooij, Department of Radiology & Nuclear Medicine, Erasmus MC University Medical Center, PO Box 2040 3000 CA Rotterdam, Países Bajos. correo electrónico: m.vernooi@erasmusmc.nl.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

Una mayor variación de la PA a lo largo de un período de años puede contribuir a producir la

microangiopatía cerebral, volúmenes tisulares encefálicos menores y una peor integridad microestructural de la sustancia blanca, con independencia de cuál sea el nivel de la PA.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: La variación de la PA puede desempeñar un papel importante en la etiología de la fase inicial del ictus y la demencia. Serán necesarios nuevos estudios para investigar si el abordaje de la variación de la PA, además del control convencional del nivel de PA, proporciona una protección adicional frente a la enfermedad vascular cerebral subclínica y, en consecuencia, frente al ictus y la demencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med* 2007;357:1821-8.
- Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol* 2019;18:684-96.
- Sedaghat S, Cremers LG, de Groot M, et al. Lower microstructural integrity of brain white matter is related to higher mortality. *Neurology* 2016;87:927-34.
- Debette S, Schilling S, Duperron M, Larsson SC, Markus HS. Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2018;76:81-94.
- Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. *Hypertension* 2013;62:810-7.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
- Muller M, Sigurdsson S, Kjartansson O, et al. Joint effect of mid- and late-life blood pressure on the brain: the AGES-Reykjavik study. *Neurology* 2014;82:2187-95.
- Walker KA, Sharrett AR, Wu A, et al. Association of midlife to late-life blood pressure patterns with incident dementia-association of midlife to late-life blood pressure patterns with incident dementia-association of midlife to late-life blood pressure patterns with incident dementia. *JAMA* 2019;322:535-45.
- Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:895-905.
- Ma Y, Wolters FJ, Chibnik LB, et al. Variation in blood pressure and long-term risk of dementia: a population-based cohort study. *PLoS Med* 2019;16:e1002933.
- Ma Y, Song A, Viswanathan A, et al. Blood pressure variability and cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis of population-based cohorts. *Stroke* 2020;51:82-9.
- Ikram MA, Brusselle GGO, Murad SD, et al. The Rotterdam Study: 2018 update on objectives, design and main results. *Eur J Epidemiol* 2017;32:807-50.
- Ikram MA, van der Lugt A, Niessen WJ, et al. The Rotterdam Scan Study: design update 2016 and main findings. *Eur J Epidemiol* 2015;30:1299-315.
- Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol* 2013;12:483-97.
- de Boer R, Vrooman HA, van der Lijn F, et al. White matter lesion extension to automatic brain tissue segmentation on MRI. *NeuroImage* 2009;45:1151-61.
- West MJ, Coleman PD, Flood DG, Troncoso JC. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. *Lancet* 1994;344:769-72.
- Iglesias JE, Augustinack JC, Nguyen K, et al. A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *NeuroImage* 2015;115:117-37.
- Koppelmans V, de Groot M, de Ruiter MB, et al. Global and focal white matter integrity in breast cancer survivors 20 years after adjuvant chemotherapy. *Hum Brain Mapp* 2014;35:889-99.
- de Groot M, Cremers LG, Ikram MA, et al. White matter degeneration with aging: longitudinal diffusion MR imaging analysis. *Radiology* 2016;279:532-41.
- Yilmaz P, Ikram MK, Niessen WJ, Ikram MA, Vernooij MW. Practical small vessel disease score relates to stroke, dementia, and death. *Stroke* 2018;49:2857-65.
- Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA. Modifiable etiologic factors and the burden of stroke from the Rotterdam study: a population-based cohort study. *PLoS Med* 2014;11:e1001634.
- de Bruijn RF, Bos MJ, Portegies ML, et al. The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC Med* 2015;13:132.
- Wieberdink RG, Ikram MA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Trends in stroke incidence rates and stroke risk factors in Rotterdam, the Netherlands from 1990 to 2008. *Eur J Epidemiol* 2012;27:287-95.
- Zeger SL, Liang KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics* 1986;42:121-30.
- Fitzmaurice GM. *Applied longitudinal analysis*. 2nd ed. Hoboken, NJ: Wiley, 2011.
- Durrleman S, Simon R. Flexible regression models with cubic splines. *Stat Med* 1989;8:551-61.
- Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)* 1995;57:289-300.
- Stevens SL, Wood S, Koshiar C, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:i4098.
- Gosmanova EO, Mikkelsen MK, Molnar MZ, et al. Association of systolic blood pressure variability with mortality, coronary heart disease, stroke, and renal disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1375-86.
- Ge Y, Grossman RI, Babb JS, Rabin ML, Mannon LJ, Kolson DL. Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part I: volumetric MR imaging analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1327-33.
- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to thera-

peutic challenges. *Lancet Neurol* 2010;9:689-701.

32. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik study. *Brain* 2011;134:3398-407.

33. Iadecola C, Duering M, Hachinski V, et al. Vascular cognitive impairment and dementia. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3326-44.

34. Abbott NJ, Ronnback L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:41-53.

35. Strandgaard S, Olesen J, Skinhøj E, Lassen NA. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *BMJ* 1973;1: 507-10.

36. Jordan JD, Powers WJ. Cerebral autoregulation and acute ischemic stroke. *Am J Hypertens* 2012;25:946-50.

37. Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and the brain. The National High Blood Pressure Education Program. *Arch Intern Med* 1992;152:938-45.

38. Convertino VA, Rickards CA, Ryan KL. Autonomic mechanisms associated with heart rate and vasoconstrictor reserves. *Clin Auton Res* 2012;22:123-30.

39. Clarke R, Shipley M, Lewington S, et al. Underestimation of risk associations due to regression dilution in long-term follow-up of prospective studies. *Am J Epidemiol* 1999;150: 341-53.

PALABRAS CLAVE presión arterial, microangiopatía cerebral (enfermedad de vasos pequeños cerebrales), enfermedad cerebrovascular, demencia, resonancia magnética, estudio de cohorte prospectivo

APÉNDICE Pueden consultarse las figuras y las tablas complementarias en la versión de este artículo *online*.