

Complicaciones cerebrales en la hipertensión arterial

C. Sierra

Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital Clínic. Barcelona

El accidente vascular cerebral 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 (HTA) es el factor de riesgo más importante relacionado con la patología vascular cerebral. Aunque el tratamiento antihipertensivo ha conseguido reducir en casi un 40% el riesgo de complicaciones cerebrovasculares atribuibles a la HTA, éstas siguen representando una de las principales causas de mortalidad en los pacientes hipertensos. 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, inciertos y económicamente justificables las lesiones iniciales de la afectación cerebral en 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. Asimismo, en los últimos años se ha relacionado la presencia de determinados polimorfismos genéticos con un mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular.

Palabras clave: hipertensión arterial, patología cerebrovascular, lesión cerebral precoz.

Serra C. Complicaciones cerebrales en la hipertensión arterial. *Hipertensión* 2003;20(5):212-25.

Introducción

El accidente vascular cerebral (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. Sin considerar la edad, la hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo más importante relacionado con la patología vascular cerebral¹⁻³. De esta manera se sabe que más de una tercera

Correspondencia:
C. Sierra.
Unidad de Hipertensión.
Hospital Clínic.
C/ Villarroel, 170.
08036 Barcelona.
Correo electrónico: csierra@clinic.ub.es

Cerebral complications in arterial hypertension

Cerebral vascular accident represent the third major cause of death in western society, led only by cardiac disease and cancer. Furthermore, it is responsible for one of the highest indices of physical and intellectual disability. Without regard to age, arterial hypertension is the most important risk factor related to cerebral vascular disease. Although antihypertensive treatment has managed to reduce the risk of arterial-hypertension-related cerebrovascular complications by nearly 40%, these continue to be one of the main causes of mortality in hypertensive patients. It is possible that this is due to a late diagnosis of the hypertension-related cerebral abnormality due to difficulties in studying initial lesions using simple, non-invasive and economically feasible methods. Acquiring a knowledge, through simple studies, of precisely what are those initial lesions responsible for hypertension-related cerebral abnormalities, as well as of possible markers for early cerebral damage, continues to be a task for the medical community. Likewise, in recent years, the presence of certain genetic polymorphisms has been related to a higher risk of cerebrovascular disease.

Key words: arterial hypertension, cerebrovascular pathology, early cerebral lesion.

parte de los pacientes hipertensos fallece como consecuencia de complicaciones cerebrovasculares, en relación directa con la elevación de la presión arterial (PA), o con la ateromatosis vascular acelerada y agravada por la HTA. El mayor logro del tratamiento antihipertensivo ha sido reducir en más del 40% el riesgo de complicaciones cerebrovasculares atribuibles a la HTA⁴. Aun así, éstas siguen representando una de las principales causas de mortalidad en los pacientes hipertensos. En efecto, en la revisión efectuada por Kjeldsen et al⁵, que incluía 59.550 individuos procedentes de los principales ensayos clínicos sobre morbilidad en HTA publicados entre 1991-2000, se observó que del total de eventos cardiovasculares acontecidos el 57% correspondía a un AVC y el 43% a patología coronaria.

Por todo 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 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*), incluidos ambos en el metaanálisis de 9 estudios (418.343 individuos) realizado en 1990 por MacMahon et al². En él se valoraba la asociación entre las cifras de PA, particularmente la presión arterial diastólica (PAD) y la incidencia de AVC y enfermedad coronaria, que mostraba una relación positiva con ambas patologías. Sin embargo, aunque todos los estudios han encontrado una relación estrecha del AVC con la PAD, en algunos de ellos se ha podido comprobar que la presión arterial sistólica (PAS) se asocia más intensamente. En efecto, los resultados del estudio MRFIT sugieren que es la elevación de la PAS el principal predictor de daño cerebrovascular (fig. 1).

Epidemiología de la relación entre hipertensión arterial y patología cerebrovascular

La incidencia media de AVC en la población general es aproximadamente de 150-200 casos por 100.000 habitantes/año⁶, cifra que se duplica en cada década de la vida a partir de los 55 años de edad. 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}. Según la *National Stroke Association*, la hipertensión multiplica por 6 el riesgo de padecer un AVC⁸. 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, lesiones de sustancia blanca o leucoaraiosis) también están asociadas a la presencia de varios factores de riesgo vascular (HTA, dislipidemia, diabetes mellitus, resistencia a la insulina), aunque la HTA es, sin duda, el más importante⁹. La prevalencia de lesiones cerebrovasculares silentes es relativamente variable según los estudios, probablemente relacionado con la edad de los sujetos incluidos, la presencia o no de otros factores de riesgo, o bien la escala utilizada para la valoración de estas lesiones. En el estudio de Rotterdam¹⁰, uno de los más importantes al respecto, la prevalencia de leucoaraiosis 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 ARIC¹¹, realizado en 1.920 individuos (49% hipertensos) de 55 a 72 años, era del 85%, mientras que en el Cardiovascular Health Study¹² efectuado en 3.301 pacientes mayores de 65 años (44% hipertensos) era del 87%. Si bien la presencia y severidad de leucoaraiosis aumenta con la edad (formando parte del proceso involutivo), en todos los estudios, tanto de diseño transversal⁹⁻¹² como longitudinal¹³⁻¹⁵, se ha demostrado una asociación de las cifras de PA con la presencia y severidad de las lesiones, así

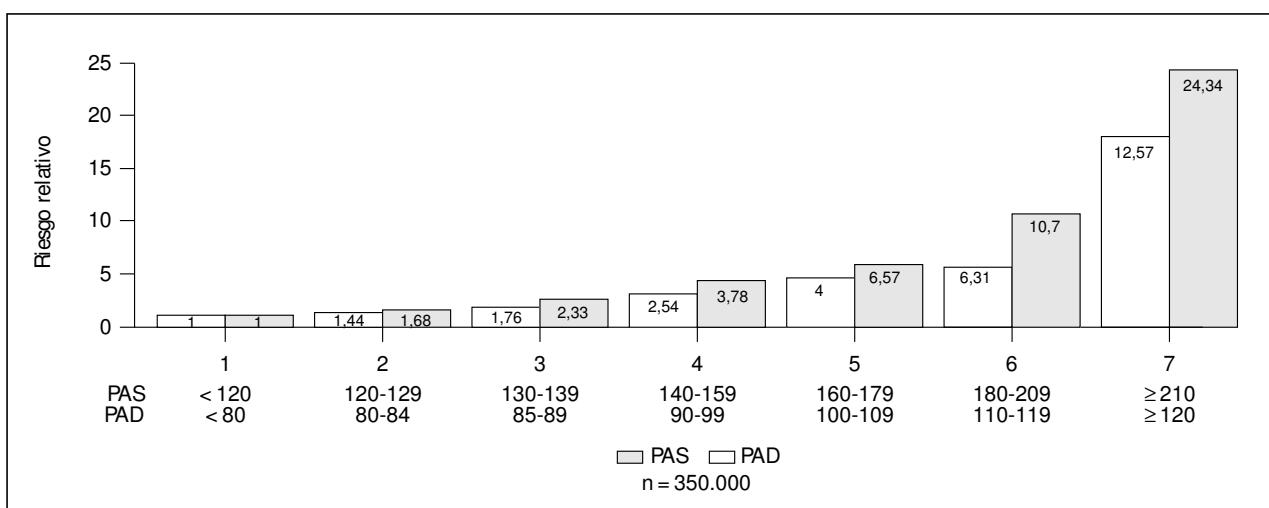


Fig. 1. Riesgo relativo de mortalidad por accidente vascular cerebral en relación con las cifras de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD). Las categorías de PA se corresponden a los límites establecidos por el JNC V. Las categorías de la 1 a la 7 son para la PAS (en mmHg): <120, 120-129, 130-139, 140-159, 160-179, 180-209 y ≥210, y para la PAD: <80, 80-84, 85-89, 90-99, 100-109, 110-119 y ≥120.

como de la influencia del tratamiento antihipertensivo y del correcto control de la PA. Recientemente nuestro grupo ha observado que la prevalencia de leucoaraiosis en pacientes asintomáticos con HTA ligera o moderada, de edades comprendidas entre 50 y 60 años, es aproximadamente de un 36%¹⁶. La importancia de la presencia de dichas lesiones cerebrovasculares silentes radica en el aumento del riesgo de desarrollar un AVC¹⁷ y un deterioro de la función cognitiva^{12, 18}. La demencia vascular es la segunda forma más frecuente de demencia, después de la enfermedad de Alzheimer, y se estima una incidencia de 6-12 casos/1.000 habitantes/año en la población mayor de 60 años.

En las dos últimas décadas, gracias al mejor control de los factores de riesgo, a la aparición de nuevos fármacos antihipertensivos y, en especial, al mejor seguimiento del tratamiento por parte de los pacientes hipertensos, el riesgo de complicaciones cerebrovasculares atribuibles a la HTA se ha reducido en más de un 40% y el índice de mortalidad debido a AVC ha disminuido en casi un 60%⁴.

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 PAS se relacionaba más con la lesión isquémica y la PAD con la hemorrágica; sin embargo, los últimos estudios epidemiológicos y clínicos indican una relación lineal entre ambas presiones y cualquier tipo de lesión cerebral²⁻⁴. A pesar de esta indudable relación epidemiológica, los mecanismos etiopatogénicos que llevan a la producción de dichas lesiones son múltiples y no completamente aclarados.

Lesiones cerebrales iniciales en la hipertensión arterial

Las alteraciones que se han relacionado con una afectación cerebral precoz asociada a la HTA se podrían dividir según se tratase de alteraciones cerebrales funcionales o estructurales (tabla 1). Las alteraciones funcionales, como una disminución de la reserva hemodinámica cerebral o la presencia de un deterioro cognitivo leve, pueden estar causadas a su vez por alguna lesión estructural asociada al proceso ate-

TABLA 1
Lesiones cerebrales precoces asociadas a la hipertensión arterial

Alteraciones funcionales

- Disminución del flujo sanguíneo cerebral
- Aumento del tono cerebrovascular distal
- Disminución de la reserva hemodinámica cerebral
- Deterioro cognitivo incipiente

Alteraciones estructurales

- Remodelado vascular
- Infartos lacunares
- Lesiones de la sustancia blanca

rosclerótico cerebral provocado por la HTA. Sin embargo, es preciso comentar que la patocrónia de estas alteraciones y su interrelación no están aclaradas.

Hipertensión 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/100 g/min¹⁹. El FSC viene determinado por la siguiente fórmula:

$$\text{FSC} = \text{presión de perfusión cerebral (PPC)} / \text{resistencias vasculares cerebrales (RVC)}$$

La presión de perfusión cerebral 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 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 RVC. Existen diversos mecanismos que regulan el FSC, y el más importante es 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 PA y se contraen cuando se produce un incremento de la misma (fig. 2). 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 desempeñan 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

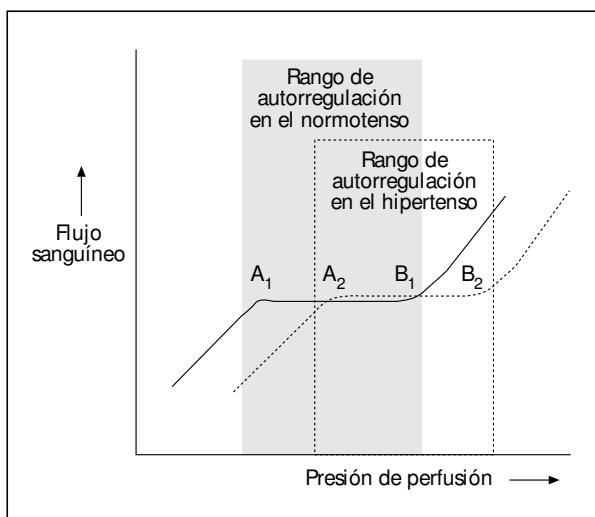


Fig. 2. Esquema de los límites de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral en función a las variaciones de la presión arterial (PA). El desplazamiento en los hipertensos del límite inferior de presión hacia la derecha, desde los valores de A₁, hasta A₂, determina que, en esta franja de presión, el flujo sanguíneo cerebral que corresponde a cada valor de presión sea menor que el de los normotensos.

el hipertenso el valor absoluto del FSC es el mismo que en el normotensio, 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 PPC. 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 hipertrofia de la pared vascular y por una disminución del diámetro interno y externo de los vasos, fenómeno que conocemos como "remodelado vascular"²⁰.

Encefalopatía hipertensiva

La encefalopatía hipertensiva es un síndrome cerebral agudo ocasionado por la elevación brusca, intensa y mantenida de la PA. Está considerada como una emergencia hipertensiva y requiere tratamiento en medio hospitalario. Predomina en pacientes jóvenes, entre la segunda y cuarta década de la vida, o en individuos con una HTA moderada en los que los mecanismos de compensación arterial contra la HTA no están lo bas-

tante desarrollados. Los pacientes con HTA de muy larga evolución no suelen presentar encefalopatía con valores de PA inferiores a 250/150 mmHg. En la actualidad es una entidad clínica poco frecuente debido a los avances en el diagnóstico, tratamiento y control de la HTA. Como ya se ha mencionado con anterioridad, la curva de autorregulación cerebral produce una protección de la circulación cerebral, tanto frente a las hipotensiones como a la elevación brusca de la PA. De esta manera la vasoconstricción arterial es un mecanismo protector del incremento de la presión de perfusión destinado a mantener un flujo cerebral constante. Sin embargo, frente a una elevación brusca e intensa de la PA se produce una vasodilatación forzada de las arteriolas y capilares debido a una pérdida de la autorregulación cerebral. Como consecuencia se produce un incremento brusco del flujo sanguíneo cerebral, extravasación de proteínas y edema cerebral, pudiendo aparecer oclusión de vasos de pequeño calibre, microinfartos y hemorragias petequiales. Estas alteraciones predominan en las arterias que irrigan la corteza calcarina occipital, probablemente porque tienen una menor inervación simpática que las hace más sensibles a estímulos químicos, siendo frecuentes las alteraciones visuales. Inicialmente el paciente suele presentar una cefalea intensa que puede ir acompañada de otros síntomas de hipertensión intracranal como son náuseas y vómitos. Por regla general la desaparición de los síntomas neurológicos es paralela a la resolución farmacológica de la HTA.

Hipertensión 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 dislipidemia o el tabaquismo. Los últimos estudios parecen indicar que la HTA y la arteriosclerosis tendrían una vía patogénica común que sería la alteración del endotelio²¹. En la HTA esta alteración podría ser debida a un defecto de la producción endotelial de óxido nítrico o a un exceso en su degradación. En cualquier caso ello provocaría una deficiente capacidad vasodilatadora mediada por el endotelio que a su vez potenciaría 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 (tabla 2). 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 cúmulo 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 determina 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,

TABLA 2
Principales localizaciones de la arteriosclerosis cerebrovascular

- Bifurcaciones de las arterias carótidas comunes
- Sfones carotídeos
- Orígenes de las arterias vertebrales
- Arteria basilar
- Círculo de Willis
- Zonas proximales de las arterias cerebrales

cuya rotura cause un AVC hemorrágico. Existen diversas clasificaciones de los AVC, según se esté evaluando la etiología, el mecanismo de producción o las características neuropatológicas en las pruebas de imagen (tabla 3).

Hipertensión 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:

TABLA 3
Clasificación de los infartos cerebrales

Perfil temporal o evolutivo

- Infarto cerebral estable
- Infarto cerebral progresivo
- Déficit neurológico isquémico reversible

Características de neuroimagen o patológicas

- Infarto cerebral isquémico
- Infarto cerebral hemorrágico
- Infarto cerebral silente
- Leucoaraiosis

Topografía vascular

- Infarto cerebral de origen arterial
- Infarto cerebral en territorio frontera
- Infarto cerebral de origen venoso
- Enfermedad de gran vaso
- Enfermedad de pequeño vaso (se incluiría el infarto cerebral de tipo lacunar)

Mecanismo de producción

- Infarto cerebral trombótico: secundario a la estenosis u oclusión de una arteria
- Infarto cerebral embólico: oclusión arterial debida a un émbolo cuyo origen puede ser arterial, cardíaco o pulmonar
- Infarto cerebral hemodinámico

Etiología

- Infarto cerebral aterotrombótico: la arteriosclerosis puede provocar un infarto cerebral por tres mecanismos: oclusión vascular, embolización y trastorno hemodinámico
- Infarto cerebral embólico de origen cardíaco
- Infarto cerebral mixto, aterotrombótico y cardíaco
- Infarto cerebral de tipo lacunar: puede incluirse como una entidad específica, ya que es debido, en la gran mayoría de casos a la afectación de las arterias perforantes por la HTA
- Infarto cerebral de causa inhabitual
- Infarto cerebral de causa no determinada

HTA: hipertensión arterial.

1) **Lipohialinosis:** alteración de la arquitectura de la pared arterial, con depósitos hialinos en la capa subintima, infiltración por macrófagos grasos o células espumosas y cúmulo 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.

2) **Microaneurismas de Charcot-Bouchard:** debilitamiento de la pared vascular con formación de microaneurismas como consecuencia de la degeneración lipohialina.

3) **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 HTA crónica.

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.

Infarto lacunar

El infarto lacunar es el “subtipo de infarto” que más se relaciona con la HTA (72 %-97 % de los casos según las series)²². Los cambios lipohialíticos hipertensivos son la causa más frecuente de oclusión de pequeños vasos y posterior infarto. Así, la HTA es, a la vez, un factor de riesgo (de la arteriosclerosis) y un factor etiológico (de la lipohialinosis) en los infartos lacunares. Los infartos lacunares suelen manifestarse como un déficit neurológico focal que mejora de forma progresiva en pocas semanas o meses. Por su mayor frecuencia de aparición se distinguen 5 formas clínicas o síndromes de infartos lacunares: hemiparesia pura, síndrome sensitivo puro, hemiparesia-ataxia, disartria-mano torpe y síndrome sensitivo-motor. Asimismo, los infartos lacunares pueden ser silencios y detectarse únicamente mediante una prueba de neuroimagen.

Hemorragia intraparenquimatosa

Representa aproximadamente el 10 % de todos los AVC y en cerca del 70 %-80 % de los casos la HTA es el factor etiológico principal. La causa de la hemorragia es la rotura de pequeñas arteriolas perforantes afectadas por cambios secundarios a la HTA. En aproximadamente el 50% de los casos las hemorragias intraparenquimatosas de origen hipertensivo se localizan en el putamen y en el tálamo. A continuación se si-

Fig. 3. Tomografía computarizada (TC) craneal. Corte axial donde se aprecia un extenso hematoma temporal derecho con invasión ventricular e hidrocefalia secundaria.

tuarían la sustancia blanca subcortical, cerebelo y protuberancia. La clínica depende de varios factores como la topografía de la lesión, el tamaño del hematoma y la existencia o no de inundación del sistema ventricular (*fig. 3*).

Hipertensión y lesiones de sustancia blanca

La etiopatogenia de las lesiones de sustancia blanca (LSB), o leucoaraiosis, no está todavía completamente aclarada. La hipótesis más aceptada en la patogénesis de estas lesiones es la mediada por un mecanismo vascular²³ dada la elevada prevalencia de LSB en pacientes con factores de riesgo vascular. Estudios necróticos mostraron que la existencia de LSB estaba asociada a la presencia de cambios degenerativos en arteriolas²³, 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 arteriosclerosis, como el grosor de la íntima media carotidea (GIM), con la presencia de LSB en la población general^{24,25}. De la misma manera, De Leeuw et al²⁶ observaron una asociación longitudinal entre la presencia de arteriosclerosis aórtica (deter-

minada 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)²⁷.

Por tanto, las LSB estarían asociadas a fenómenos isquémicos relacionados con una arteriosclerosis de los vasos perforantes de la sustancia blanca cerebral, así como un posible componente hemodinámico favorecedor de hipoxia (con una disminución de la presión de perfusión) ocasionado por la pérdida de la autorregulación cerebral observada en la HTA. 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 LSB²⁸, al igual que ocurre con el AVC.

Como se ha comentado con anterioridad, existen diversos estudios que relacionan el nivel de PA con la presencia de LSB tanto de diseño transversal^{9,12} como longitudinal¹³⁻¹⁵, así como de la influencia del tratamiento antihipertensivo y del correcto control de presión. En la revisión efectuada por Pantoni et al⁹, 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. Asimismo, Dufouil et al¹⁴ 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.

El perfil circadiano de la PA también se ha asociado a la existencia de LSB en población anciana hipertensa. En efecto, se ha observado que los pacientes que presentan una reducción nocturna de la PAS igual o superior al 20 % de la presión sistólica diurna (*extreme dippers*) muestran mayor lesión cerebrovascular silente (infartos lacunares y leucoaraiosis) que el resto de pacientes hipertensos²⁹. Por el contrario, los hipertensos sin descenso nocturno de la PA (*non dippers*) también presentan una mayor incidencia de lesión vascular cerebral que aquéllos con un descenso entre el 10 % y 20 % (*dippers*)³⁰, confeccionando una relación, en forma de curva en "J", entre la incidencia de lesiones cerebrovasculares silentes y el perfil circadiano de la PA. La hipótesis más aceptada para explicar la relación en forma de curva en J responsabiliza al desplazamiento a la derecha

del límite inferior de PA en la curva de autorregulación cerebral, observada en pacientes hipertensos y, particularmente, en hipertensos de edad avanzada con lesiones cerebrovasculares. Una caída nocturna muy marcada de la PA puede provocar una disminución de la perfusión cerebral, favoreciendo la isquemia.

Hipertensión y deterioro cognitivo

Los infartos cerebrales múltiples y las lesiones isquémicas de la sustancia blanca cerebral son dos de las posibles causas vasculares de demencia y se asocian a la existencia de HTA^{12, 18, 31}. Asimismo se ha sugerido una posible relación entre enfermedad de Alzheimer y HTA³². Según dicha teoría, la HTA provocaría una disfunción de la barrera hematoencefálica que podría estar implicada en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Ya en 1894, Binswanger describió un cuadro clínico caracterizado por una demencia progresiva que se relacionaba, a nivel anatomoabiológico, 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 setenta de nuevas pruebas de neuroimagen, como la tomografía computarizada (TC) y posteriormente la resonancia magnética (RM), el hallazgo de LSB, tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos, ha puesto en controversia el término de encefalopatía arteriosclerótica subcortical, aunque algunos autores sugieren que estas LSB en pacientes asintomáticos representarían 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 (centro semioval) cerebrales.

El significado clínico de las LSB es todavía controvertido. Está demostrado que la presencia de LSB aumenta el riesgo para el desarrollo posterior de un AVC¹⁷ y también que cuanto mayor es la extensión de la LSB el deterioro de la función cognitiva es más probable^{12,18}. Por otra parte, existe una estrecha relación entre la HTA y el desarrollo posterior de un deterioro de la fun-

ción cognitiva o demencia. Ya en el estudio de Framingham se evidenció una relación inversa entre los niveles de PA y las puntuaciones obtenidas en las pruebas de función cognitiva³³. Con posterioridad se han publicado los datos de un estudio longitudinal realizado en Göteborg sobre 382 pacientes de 70 años de edad seguidos durante 15 años, cuyos resultados revelan una asociación directa entre cifras elevadas de PA a los 70 años y desarrollo de demencia 15 años después³⁴. La enfermedad de pequeño vaso y las LSB inducidas por la HTA son las explicaciones más aceptadas. Asimismo, Swan et al³⁵, 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.

Genética y enfermedad cerebrovascular

El estudio de Framingham³⁶ 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 contradictorios³⁷. 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, glucoproteínas) el sistema renina-angiotensina (genes que codifican: enzima de conversión de la angiotensina [ECA], angiotensinógeno), la producción de óxido nítrico (gen que codifica la óxido nítrico sintasa endotelial), el metabolismo de la homocisteína (gen que codifica a la metilenotetrahidrofolato reductasa) y el metabolismo de los lípidos (genes que codifican: apolipoproteína E, apolipoproteína A1/CIII, apolipoproteína B, lipoproteína-lipasa, paraoxonasa 1), con resultados a favor y en contra en la mayoría de ellos.

El estudio del polimorfismo (inscripción/deleción [I/D]) del gen de la 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 arteriosclerosis. En efecto, el sistema renina-angiotensina desempeña un papel muy im-

portante 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 metaanálisis³⁸ 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 HTA. Por el contrario, el alelo T del polimorfismo M235T del gen del angiotensinógeno se ha relacionado con la HTA, pero no con las complicaciones arterioscleróticas.

En el metaanálisis realizado por Sharma³⁹, en el que se incluyeron 7 estudios de casos y controles (1.196 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 realizados⁴⁰, 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 al⁴¹ 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 al⁴² 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.

Polimorfismos genéticos y lesiones de sustancia blanca cerebral

Como ya se ha comentado con anterioridad, 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 al²⁸ 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 dírigotos). 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 con el 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 demencia⁴³, mientras que otro realizado en 134 individuos de edades comprendidas entre 51-70 años no encontró tal asociación⁴⁴. Nuestro grupo ha observado que tanto el alelo D como el genotipo DD del gen de la ECA se asocia a la presencia de LSB en un grupo de 60 pacientes hipertensos asintomáticos de mediana edad⁴⁵.

Detección de lesiones cerebrales precoces

Las principales exploraciones para valorar el daño cerebral en la HTA se pueden dividir en dos grupos en función de si se detectan alteraciones funcionales o estructurales (*tabla 4*).

TABLA 4
Exploraciones complementarias utilizadas para valorar el daño cerebral en la hipertensión arterial

Alteraciones funcionales

- SPECT cerebral
- PET cerebral
- Doppler transcraneal
- Test neuropsicológico

Alteraciones estructurales

- TC craneal
- RM craneal

SPECT: tomografía por emisión de fotón único; PET: tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética.

SPECT y PET cerebral

Se trata de técnicas de imagen tomográficas que permiten detectar y cuantificar la distribución de radioisótopos previamente administrados en el organismo. Mediante ambas técnicas es posible evaluar distintas variables como el flujo sanguíneo cerebral regional, o el metabolismo cerebral regional de oxígeno y de glucosa. La tomografía por emisión de positrones (PET) permite una cuantificación más precisa, por su mayor resolución, que la tomografía por emisión de fotón único (SPECT). A pesar de que la PET es capaz de evaluar la perfusión cerebral de una manera cualitativa y cuantitativa con imágenes de alta resolución, la logística y el tiempo necesarios para su realización, así como el coste económico, han limitado su utilización. La SPECT es una técnica más barata y disponible, pero ofrece casi exclusivamente un análisis cualitativo. De esta manera, mediante la simple valoración visual, señala descensos o aumentos de la captación en una zona respecto a la contralateral o vecindad. La cuantificación de la perfusión cerebral por SPECT se limita a establecer índices de actividad (cálculo de una región de interés respecto a otra de referencia) que proporcionan datos semi-cuantitativos, orientativos de la actividad funcional regional cerebral. El radioisótopo que más se utiliza en la SPECT es un trazador de perfusión cerebral, el hexametil-propilen-amino-oxima (HMPAO), marcado con ^{99m}Tc que atraviesa la barrera hematoencefálica y se distribuye según el flujo sanguíneo regional cerebral. La mayoría de pacientes hipertensos asintomáticos no muestran alteraciones en la perfusión cerebral, determinada por SPECT. Nobili et al⁴⁶ sí observaron una disminución del flujo sanguíneo cerebral regional en 101 pacientes hipertensos asintomáticos (19-64 años; edad media: 43), menos accentuada en los que estaban tratados y bien controlados. Sin embargo, el método utilizado era el de la inhalación de ¹³³Xe, técnica menos resolutiva y fiable que el SPECT.

En algunos pacientes con antecedentes de AVC pueden detectarse zonas de hipocaptación sugerivas de lesiones isquémicas. Sin embargo, es preferible la RM cerebral para la detección de lesiones antiguas. Claus et al⁴⁷ objetivaron en 60 individuos de edad avanzada (65-85 años; 22% hipertensos) una relación entre la PAS y PAD y el flujo sanguíneo cerebral regional a nivel temporoparietal (territorio frontera dependiente de la arteria cerebral media y la arteria cerebral posterior) determinado mediante SPECT cerebral con ^{99m}Tc-HMPAO. Los autores sugerían que esta zona sería la más susceptible a cambios de la presión de perfusión cerebral y que los individuos de edad avanzada tendrían un desplazamiento hacia la derecha de la curva

de autorregulación cerebral, con peor tolerancia a las hipotensiones. Con respecto a la presencia de LSB no se ha establecido una relación entre la presencia de estas lesiones y el flujo sanguíneo cerebral regional⁴⁸, con excepción de estudios realizados en pacientes sintomáticos con enfermedad arteriosclerosa carotídea⁴⁹.

Doppler transcraneal

El doppler transcraneal (DTC) es una técnica imprescindible para el estudio de la circulación cerebral. Permite el diagnóstico de algunas lesiones arteriales intracraneales, como las estenosis, así como realizar estudios de reserva hemodinámica cerebral⁵⁰. El DTC utiliza el doppler pulsado y una baja frecuencia de ultrasonidos (2 MHz) para obtener información referente a las velocidades de flujo sanguíneo en las arterias intracraneales. Los ultrasonidos penetran en el cráneo a través de determinadas zonas del mismo denominadas ventanas acústicas, caracterizadas por la poca presencia de tejido óseo que impide su paso. Así, la ventana temporal es la utilizada para valorar la arteria cerebral media. Mediante el DTC podemos determinar la velocidad del flujo sanguíneo cerebral, así como el índice de pulsosidad, medida del tono cerebrovascular distal. Recientemente, en un estudio realizado por nuestro grupo, se ha observado un aumento del índice de pulsosidad en hipertensos esenciales grado I-II, asintomáticos, de mediana edad⁵¹, que correspondería a un aumento de las resistencias vasculares cerebrales distales, probablemente ocasionado por la elevación crónica de las cifras de PA.

En los casos de AVC agudo, el DTC puede detectar una oclusión de la arteria cerebral media, así como la presencia de circulación colateral. Estos datos pueden ser fundamentales a la hora de predecir un posterior deterioro neurológico o la transformación de un AVC isquémico en uno hemorrágico.

El DTC también permite realizar un estudio de la reserva hemodinámica cerebral. La reserva hemodinámica cerebral 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. De esta manera, la reactividad cerebrovascular determina los cambios del flujo sanguíneo cerebral que se producen en respuesta a estímulos vasodilatadores. Uno de los métodos más utilizados es valorar el incremento en la velocidad del flujo sanguíneo cerebral tras la administración de 1 g de acetazolamida por vía intravenosa. Se consideraría normal un aumento superior al 40% respecto al valor basal.

Existen estudios que han mostrado una disminución de la reactividad cerebrovascular en pacientes hipertensos mal controlados⁵², de larga evolución, así como estudios que relacionan la existencia de LSB con una disminución de la reactividad cerebrovascular, en individuos de edad avanzada (edad media: 70 años; 56 % hipertensos)⁵³. Estos pacientes tendrían un mayor riesgo de infarto por mecanismo hemodinámico en aquellas circunstancias en las que exista un estímulo vasodilatador, como pudieran ser las hipotensiones nocturnas o el tratamiento antihipertensivo.

Test neuropsicológico

Existen diversas alteraciones estructurales cerebrales, como las lesiones isquémicas de la sustancia blanca o los infartos cerebrales múltiples, que se han relacionado en numerosos estudios con la presencia de alguna alteración funcional, como puede ser un deterioro cognitivo o el desarrollo posterior de una demencia^{12, 18}. Se sabe que estas alteraciones se asocian, fundamentalmente, a la HTA⁹. Por ello, una forma de valorar el daño cerebral en un paciente hipertenso será evaluar la existencia de un posible deterioro cognitivo mediante la realización de una exploración neuropsicológica. Por regla general se evalúan varias áreas o funciones, en especial las básicas para la definición de deterioro, es decir, la memoria, el lenguaje, la percepción, las praxias y funciones instrumentales complejas como la capacidad abstractiva y categorial. Existen distintas pruebas, o tests, que valoran estas funciones, aunque, lamentablemente, no existe una prueba única estandarizada que permita una interpretación fiable de los resultados y que pueda ser aplicada a todos los pacientes. Asimismo, una evaluación psicométrica detallada y completa debería ser aplicada e interpretada por personal especializado y esto requiere mucho tiempo. Una de las pruebas más utilizadas por los neuropsicólogos profesionales es la escala de memoria e inteligencia de Wechsler⁵⁴, que todo clínico interesado en la función cognitiva deberá conocer para poder interpretar informes neuropsicológicos. No obstante, existen varias pruebas que pueden utilizarse regularmente en la clínica o en las salas de hospitalización que no requieren ninguna formación especial y son relativamente rápidas de aplicar, como la prueba de la serie de dígitos (memoria auditiva a corto plazo y capacidad de atención) el recuerdo de una historia (memoria lógica) o copiar y recordar la figura de Rey-Osterrieth (memoria visual y capacidad visoespacial). Asimismo, uno de los test que más se utiliza para valorar las alteraciones cognitivas, por su fácil manejo y aplicabilidad en la consulta diaria, es el *Mini-*

TABLA 5
Mini-Mental Test

ÁREA REALIZADA	PUNTUACIÓN
Orientación	
Año, mes, día de la semana, fecha, estación	/5
País, provincia, ciudad, hospital, sala (habitación)	/5
Registro de información	
El examinador nombra 3 objetos	
El paciente debe repetir los 3 nombres	
Un punto por cada respuesta correcta	
Solicitar al paciente que repita 3 veces los 3 nombres	/3
Atención	
Restar a 100 de 7 en 7	
Parar después de 5 restas (100, 93, 86, 79, 65; no corregir errores)	
Si no es capaz de restar solicitarle que deletree MUNDO al revés	
Considerar la mejor puntuación de cada prueba	/5
Recuerdo	
Pedirle que repita los 3 nombres anteriores	/3
Lenguaje	
Denominar un lápiz y un reloj	/2
Repetir «No sé si no es»	/1
Dar una orden de 3 pasos. Un punto por cada paso (por ejemplo «tome este papel con su mano derecha, doblelo por la mitad y colóquelo en la silla que tiene al lado»)	/3
Solicitar al paciente que lea y obedezca una orden escrita en un trozo de papel que diga «cierra los ojos»	/1
Solicitar al paciente que escriba una frase (considerar si tiene sentido y si contiene sujeto y verbo)	/1
Copiar	
Solicitar al paciente que copie unos pentágonos solapados	/1
Puntuación total	/30

Mental State Examination (MMSE) (tabla 5). El MMSE permite una valoración grosera y rápida de los pacientes con trastornos cognitivos y con demencia (puntuaciones < 24/30). Sin embargo, en todas estas pruebas es preciso tener en cuenta la edad, la educación y el nivel socioeconómico del paciente porque pueden modificar enormemente la realización de las pruebas.

Tomografía computarizada

La TC craneal es la prueba de neuroimagen que más se realiza en la valoración inicial de un paciente con sospecha de un AVC agudo. A pesar de que la RM es más sensible para la detección de cambios isquémicos durante las primeras horas de evolución de un AVC, su relación coste/eficacia y su rapidez de ejecución hacen de la TC una exploración indispensable en los pacientes con un AVC agudo. Asimismo, la TC puede ser utilizada en pacientes portadores de un marcapasos cardíaco o de clips vasculares intracraneales.

Las imágenes más frecuentes que se pueden observar en una TC de un paciente hipertenso con un AVC agudo son la presencia de un infarto isquémico, hemorrágico o lacunar. Durante las primeras 24 horas de evolución de un AVC isquémico agudo, la TC no suele mostrar hallazgos característicos. La imagen característica de un infarto cerebral isquémico, entre las 24-72 horas posteriores al inicio del cuadro clínico, muestra una disminución de la atenuación en el parénquima isquémico, delimitando un área cuadrangular hipodensa, de mayor o menor extensión según la zona vascular afecta. En la fase crónica se puede visualizar una lesión más hipodensa.

Aunque la TC no es la prueba de neuroimagen más adecuada para la detección de infartos lacunares, dado que la sensibilidad mediante RM es mucho mayor, se admite como criterio radiológico de infarto lacunar una lesión hipodensa aguda de localización subcortical superior a 10-15 mm de diámetro.

Con la TC se suelen detectar prácticamente el 100 % de las hemorragias intracerebrales en la fase aguda. El infarto hemorrágico se visualiza en la TC como una lesión hiperdensa rodeada de un estrecho halo hipodenso. En las semanas siguientes se produce la reabsorción del coágulo y licuefacción y se puede observar una lesión más isodensa para, posteriormente, visualizarse como una lesión hipodensa en la fase crónica.

Resonancia magnética

La RM cerebral es la técnica más sensible en el diagnóstico de la patología vascular cerebral y sería la prueba de neuroimagen de elección, con la excepción de los AVC agudos, en los que se suele utilizar la TC por los motivos mencionados anteriormente. Además, una de las principales ventajas es que no utiliza radiaciones ionizantes. Las imágenes se obtienen mediante la energía que liberan los átomos de hidrógeno del organismo, tras ser activados por ondas de radiofrecuencia, en el influjo de un campo magnético. En aquellos pacientes portadores de marcapasos cardíacos, clips vasculares intracra-

neales o fragmentos metálicos en la cavidad craneal, no es aconsejable realizar la prueba por las alteraciones que puede ocasionar su interferencia con el campo magnético de la RM. Asimismo, las prótesis metálicas, dispositivos intrauterinos o los implantes dentales pueden provocar artefactos y distorsionar la imagen obtenida. Las características técnicas que suelen utilizarse para la valoración de patología vascular cerebral son las siguientes: imágenes potenciadas en T1 (mediante un tiempo de repetición [TR] y un tiempo de eco [TE] cortos), en T2 (TR y TE largos) y en densidad protónica (DP con TR largo y TE corto). La angio-RM permite una reconstrucción bidimensional y tridimensional mediante técnicas de gradiente, sin la utilización de contraste y es útil en la valoración de posibles estenosis en los troncos supraaórticos en aquellos pacientes afectos de un AVC.

Las imágenes que se observan en las lesiones isquémicas son hipointensas en T1, es decir, más oscuras respecto a la sustancia gris normal e hiperintensas en T2 (brillante, blanco). A las 6-8 horas de producirse un AVC isquémico ya puede visualizarse un área de hiposeñal en T2.

La alta sensibilidad y resolución de la RM permite identificar y diagnosticar mejor a los infartos lacunares, los cuales también se visualizan como lesiones hipointensas en T1 e hiperintensas en T2. Las lesiones isquémicas de la sustancia blanca periventricular, o leucoaraiosis suelen ser la manifestación de una isquemia crónica en el territorio de las arterias perforantes, fenómeno que se asocia fundamentalmente a la HTA. En la RM estas lesiones se visualizan como áreas parcheadas hiperintensas en T2 a nivel periventricular (fig. 4).

La imagen que se puede observar en una RM en las primeras horas de un AVC hemorrágico es un área isointensa, con respecto al parénquima cerebral, en T1 y en T2. Posteriormente se visualizará una imagen isointensa en T1 e hipointensa en T2 y a partir de los 3-5 días, coincidiendo con la oxidación de la desoxihemoglobina, la imagen en T1 se verá progresivamente hiperintensa y en T2 pasará de hipointensa a hiperintensa. En la fase crónica la zona de sangrado se observará como una formación pseudoquística con una señal de resonancia similar a la del líquido cefalorraquídeo. No obstante, es preciso recordar que la prueba diagnóstica de elección ante la sospecha de un AVC hemorrágico agudo, por su rapidez, es la TC. En la fase subaguda o en la crónica la RM es superior a la TC en establecer la naturaleza hemorrágica de un AVC.

Valoración final

Dado que la HTA es el factor de riesgo cardiovascular más importante para el desarrollo de

Fig. 4. Resonancia magnética (RM) craneal. Corte axial potenciado en T2 con hiperintensidad de sustancia blanca periventricular sugestiva de leucoaraiosis

enfermedad vascular cerebral (AVC isquémico y hemorrágico, infarto lacunar, lesiones de sustancia blanca, deterioro cognitivo y demencia vascular), lo más importante siempre será el control adecuado de la PA más que la realización de alguna exploración complementaria sofisticada. Una evaluación adecuada del paciente hipertenso debería incluir una detallada historia clínica y una exploración física completa, sin olvidarse de la valoración neurológica. Asimismo sería recomendable la realización de pruebas neuropsicológicas de fácil manejo en la consulta diaria, como el *Mini Mental*, en todos aquellos pacientes hipertensos con una edad superior a 50 años, y se deberían realizar de una manera seriada. La presencia de una alteración en alguna de las exploraciones anteriores obligaría a la realización de una prueba de neuroimagen, siendo la RM cerebral la exploración complementaria de elección. Se utilizará preferiblemente la TC craneal en los episodios agudos de enfermedad vascular cerebral (AVC isquémico, hemorrágico o lacunar).

En aquellos pacientes hipertensos que ya han padecido un AVC y que precisan de dos o tres fármacos para el control de la PA sería aconsejable la realización de un DTC a pesar de su poca disponibilidad para valorar la reserva hemodinámica cerebral y evitar el riesgo de las hipotensiones que un tratamiento antihipertensivo excesivo puede ocasionar.

Con respecto al SPECT y PET, los estudios realizados hasta la fecha no han mostrado que su utilización ofrezca una valoración mejor que la RM cerebral y el DTC, en referencia a la patología vascular cerebral. Asimismo, la utilización de isótopos, la técnica necesaria y el coste económico, son inconvenientes adicionales para su uso rutinario.

En relación con el estudio genético, 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 lesiones cerebrales, por lo que no es aconsejable su determinación de forma sistemática.

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;214:301-10.
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;335:765-74.
3. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. *Arch Intern Med* 1993; 153:598-615.
4. 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;335:827-38.
5. Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomized intervention trials. *Blood Press* 2001;10:190-2.
6. Wolf PA, Cobb JL, D'Agostino RB. Epidemiology of stroke. En: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, editores. *Stroke. Pathophysiology, diagnosis and management*. New York: Churchill Livingstone; 1992. p. 3-27.
7. Silver FL, Norris JW, Lewis AJ, Hachinski VC. Early mortality following stroke. A prospective review. *Stroke* 1984; 15:492-6.
8. National Stroke Association. Stroke prevention: the importance of risk factors. *Stroke* 1991;1:17-20.
9. Pantoni L, García JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report. A review. *Stroke* 1995;26:1293-301.
10. 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;44:1246-52.
11. 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;27:2262-70.
12. 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 3,301 elderly people: The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27:1274-82.
13. 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; 53:132-9.
14. Dufouil C, De Kersaint-Gilly A, Besançon V, Levy C, Aufray E, Brunnereau L, et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities. The EVA MRI Cohort. *Neurology* 2001;56:921-6.
15. 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; 125:765-72.
16. Sierra C, De la Sierra A, Mercader J, Gómez-Angelats E, Urbano-Márquez A, Coca A. Silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2002;20:519-24.
17. 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;32:177-83.
18. De Groot JC, De Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J et al. Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Ann Neurol* 2002; 52:335-41.
19. Powers WJ. Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. *Neurology* 1993;43:461-7.
20. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral blood flow and its pathophysiology in hypertension. *Am J Hypertens* 1989;2:486-92.
21. 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.
22. Martínez-Vila E, Irimia P. Hipertensión arterial y enfermedad cerebrovascular. En: Díez J, Coca A, editores. *Enfermedad vascular e hipertensión arterial*. Madrid: Harcourt Brace; 1997. p. 231-44.
23. 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;114:761-74.
24. 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;341:1232-7.
25. 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;19:356-65.
26. 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;31:425-9.
27. Duprez DA, De Buylere ML, van den Noortgate N, Smoens 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;30:325-30.
28. Carmelli D, DeCarli C, Swan GE, Jack LM, Reed T, Wolf PA, et al. Evidence for genetic variance in white matter hyperintensity volume in normal elderly male twins. *Stroke* 1998;29:1177-81.
29. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imai 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;27:130-5.
30. 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;10:875-8.
31. Starr JM, Whalley LJ. Senile hypertension and cognitive impairment: an overview. *J Hypertens* 1992;10:S31-S42.
32. Blennow K, Wallin A, Fredman P. Blood-brain barrier disturbance in patients with Alzheimer's disease is related to vascular factors. *Acta Neurol Scand* 1990;81:323-8.
33. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, Cobb J, White LR. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1993; 138:353-64.

34. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347:1141-5.
35. 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; 51:986-93.
36. Kiel DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial aggregation of stroke. The Framingham Study. *Stroke* 1993; 24:1366-71.
37. Hassan A, Markus HS. Genetics and ischaemic stroke. *Brain* 2000; 123:1784-812.
38. Staessen JA, Wang JG, Gnocchio G, Petrov V, Saavedra AP, Soubrier F, et al. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular risk. *J Hypertens* 1997; 15:1579-92.
39. Sharma P. Meta-analysis of the ACE gene in ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:227-30.
40. 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; 30:340-3.
41. 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; 93:1630-3.
42. 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; 27:1521-3.
43. 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; 13:585-90.
44. 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; 13:121-7.
45. Sierra C, Coca A, Gómez-Angelats E, Poch E, Sobrino J, De la Sierra A. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and cerebral white matter lesions in essential hypertension. *Hypertension* 2002; 39:343-7.
46. Nobili F, Rodríguez G, Mareco S, De Carli F, Gambaro M, Castello C, et al. Regional cerebral blood flow in chronic hypertension. *Stroke* 1993; 24:1148-53.
47. Claus JJ, Breteler MMB, Hasan D, Krenning EP, Bots ML, Grobbee DE, et al. Vascular risk factors, atherosclerosis, cerebral white matter lesions and cerebral perfusion in a population-based study. *Eur J Nucl Med* 1996; 23:675-82.
48. Kobari M, Meyer JS, Ichijo M. Leukoaraiosis, cerebral atrophy, and cerebral perfusion in normal aging. *Arch Neurol* 1990; 47:161-5.
49. Herholz K, Heindel W, Rackl A, Neubauer I, Steinbrich W, Pietrzik U, et al. Regional cerebral blood flow in patients with leukoaraiosis and atherosclerotic carotid disease. *Arch Neurol* 1990; 47:392-6.
50. Newell DW, Aaslid R. *Transcranial Doppler*. New York: Raven Press; 1992.
51. Sierra C, De la Sierra A, Chamorro A, Mercader JM, González J, Gómez-Angelats E, et al. Cerebral blood flow in asymptomatic hypertensive patients according to the presence of cerebral white matter lesions. *Am J Hypertens* 1999; 12:18A.
52. 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; 25:1384-9.
53. 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; 52:578-83.
54. Kaplan E, Fein D, Morris R, Delis DC. *WAIS-R as a neuropsychological instrument*. New York: The psychological corporation; 1991.