

**Palabras clave**

Deterioro cognitivo vascular, infartos cerebrales, hemorragias cerebrales, demencia vascular, leucoaraiosis.

**Abreviaturas utilizadas**

**ACV:** accidente cerebrovascular

**HTA:** hipertensión Arterial

**PA:** presión arterial

**RM:** resonancia magnética

**TC:** tomografía computada

**Síntesis Inicial**

La HTA es el factor de riesgo más frecuente de enfermedad cerebrovascular en el mundo, y aún más en Argentina, donde su prevalencia en el ACV supera el 80%. Afecta las arterias perforantes cerebrales (lipohialinosis) y origina infartos lacunares, hematomas o leucoaraiosis, que causan ACV, trastorno de la marcha o deterioro cognitivo vascular, aunque las lesiones iniciales pueden ser asintomáticas. El comportamiento anómalo de la PA nocturna (*non dipper*, *dipper* extremo o inverso) y la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, en particular concéntrica, representan marcadores pronósticos modificables de riesgo cerebrovascular. El tratamiento antihipertensivo reduce en 40% la frecuencia de ACV, aun con prehipertensión, cuando se desciende farmacológicamente la PA a <130 mm Hg o en mayores de 80 años.

**INTRODUCCIÓN**

La HTA es el factor de riesgo más frecuente de enfermedad cerebrovascular. En el mundo, más de 50% de los pacientes que sufren un ACV isquémico (infarto cerebral) o hemorrágico (hematoma) son hipertensos. En la Argentina, la prevalencia supera 80%<sup>1</sup>, y es mayor que la de EE.UU. y Europa. Esta diferencia no se ha observado para otros factores de riesgo. Criterios diagnósticos distintos, sesgo poblacional o institucional, desconocimiento del riesgo hipertensivo, menor cantidad de pacientes tratados o adherentes al tratamiento o mayores factores de tensión social pueden ser algunos motivos. La HTA es, también en la Argentina, el primer factor de riesgo cerebrovascular en individuos <45 años.

Cuando la HTA no causa ACV, provoca progresivamente infartos cerebrales silentes y rarefacción de la sustancia blanca, que eventualmente se manifiestan como deterioro cognitivo.

**DE LA "APOPLEJÍA" AL DETERIORO COGNITIVO VASCULAR**

La enfermedad cerebrovascular y el ACV se conocen desde la antigüedad. Las causas de "apoplejía", como se denominó al ACV hasta aproximadamente 1920 (literalmente del griego apo, 'hacia afuera', refiriéndose a expulsión, y plessein, 'golpear', apoplisso, 'dejar fuera de sí, sin sentido'), comenzaron a conocerse con el desarrollo de la anatomía patológica a fines del siglo XIX, único método diagnóstico entonces de las alteraciones orgánicas estructurales (fig. 3-1).

Las teorías localizacionistas cerebrales, que postulaban una relación estrecha entre el lugar de una lesión cerebral y sus manifestaciones clínicas, se reforzaron espectacularmente con el histórico descubrimiento de Broca, en 1861 y años siguientes, quien estableció que la "pérdida de capacidad de la palabra" ("afasia de Broca") se debía a una lesión puntual del tercio posterior de la tercera circunvolución frontal izquierda, hoy "área de Broca".

### ENCEFALOPATÍA VASCULAR: EVOLUCIÓN CONCEPTUAL

ENCEFALOPATÍA	DIAGNÓSTICO	FISIOPATOLOGÍA
Apoplética (1880 - 1920)	Anatomía patológica	"Reblandecimientos"
Arteriosclerótica (1920-1970)	Clínica	Isquemia crónica
Multiinfarto (1970-1990)	TC	Infartos múltiples
Vascular (1990-2003)	RM, DW-RM, PW-RM SPECT, PET, MAPA	Infartos +factores funcionales (hipoflujo, hipoxia, penumbra)
Deterioro cognitivo vascular (2003- )	PiB-PET, rigidez vascular, espesor miointimal, endotelio, angiopatía amiloide, síndrome metabólico	Enfermedad cerebrovascular como entidad sistémica

**Figura 3-1.** Evolución conceptual hacia el actual "constructo" de "deterioro cognitivo vascular" en relación con la HTA y otros factores de riesgo vascular. TC: Tomografía Computada. RM: Resonancia Magnética. DW-RM: RM por Difusión. PW-RM: RM por Perfluación. SPECT: Tomografía por Emisión de Fotón Único. PET: Tomografía por Emisión de Positrones. MAPA: Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial. PiB-PET: PET con Componente Pittsburgh B.

En esa época, muchas de las lesiones cerebrales localizadas eran granulomas infecciosos y abscesos, pero había otras de índole, que mostraban una disminución de la consistencia tisular normal. Fueron llamadas entonces "reblandecimientos", y se atribuyeron a obstrucciones observadas en las arterias que irrigaban esos tejidos "reblandecidos". En 1894, Binswanger describió lo que él llamó "encefalitis crónica subcortical progresiva" a "insuficiencia" vascular, pero su hipótesis fue relativizada porque sus observaciones no habían incluido histopatología. La nosología de la "enfermedad de Binswanger" no fue reconocida sino hasta 1902, ya sí con histopatología, por Alzheimer, pero siguió confundiendo con otras encefalopatías hasta bien entrado el siglo XX.

Como a muchos de los trastornos que no eran infecciosos ni tumorales, sino aparentemente vinculados a "degeneraciones progresivas" o a la vejez, se los denominaba "esclerosis", la enfermedad vascular fue llamada "arteriosclerosis", término que luego la vulgarización popular hizo sinónimo de deterioro cerebral. No había entonces concepto de ateroma.

Con el desarrollo de la semiología y clínica neurológicas de la primera mitad del siglo XX y la introducción por Egas Moniz de la arteriografía cerebral en 1927, hasta aproximadamente 1970 se atribuyó correctamente el ACV a una obstrucción ("trombosis") o ruptura ("derrame") de un vaso cerebral. En cambio, las manifestaciones cerebrales más lentamente evolutivas fueron atribuidas, de manera más dudosa, a "isquemia crónica" por "arteriosclerosis". El paradigma imperante era que la progresiva obstrucción de vasos cerebrales reducía poco a poco el flujo cerebral, lo que causaba los síntomas.

El advenimiento de la TC cerebral representó un punto de inflexión. Se consideró evidente que la causa de la enfermedad cerebrovascular "crónica" no era ya el hipoflujo, sino la multiplicación de "reblandecimientos", ahora, claramente, infartos visibles en la TC. Así, la encefalopatía vascular con

deterioro de funciones mentales pasó a llamarse "demencia multiinfarto" o "multivascular".

A partir de la década de 1990, el desarrollo nuevos métodos de estudio ha ampliado el conocimiento de la fisiopatología cerebrovascular, aceptándose actualmente que no solo los cambios estructurales sino también los funcionales, como las áreas de penumbra isquémica vinculadas a hipoflujo e hipometabolismo, tienen un papel en las manifestaciones clínicas. Es el caso de la RM, de métodos funcionales como la RM por perfusión y difusión (PW y DW-RMI), del SPECT (*Single Photon Emission Tomography*, tomografía por emisión de fotón único), que evalúa flujo, del PET (*Positron Emission Tomography*, tomografía por emisión de positrones), que evalúa metabolismo, y muy recientemente el llamado PiB o PIB-PET (*Pittsburgh compound B-PET*, PET con Componente Pittsburgh B), que permite "marcar" la presencia de  $\beta$ -amiloide en el parénquima cerebral y en la pared vascular, determinante en la evaluación diagnóstica de la enfermedad de Alzheimer, junto a nuevos métodos que investigan la repercusión de las variaciones de la PA sobre el cerebro, como la presurografía o Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial de 24 horas (MAPA), y de otros que estrechan cada vez más la interrelación corazón/cerebro, como el "Tilt Test" y la Ecocardiografía Transesofágica.

El concepto de "demencia vascular" hoy se ha ampliado, con un criterio más preventivo, al del "constructo" de "deterioro cognitivo vascular", porque este puede ser leve o incipiente sin llegar a niveles de demencia. Además, se van reconociendo nuevos factores de riesgo vascular, como la rigidez arterial, la angiopatía amiloide, el síndrome metabólico, el espesor arterial miointimal, el papel del endotelio, la resistencia a la insulina y la grasa abdominal, que pueden contribuir al desarrollo de deterioro cognitivo.<sup>2</sup>

Por ser la HTA uno de los principales factores de riesgo

cerebrovascular, su prevención y tratamiento no pueden dejar de enfatizarse.

## PATOLOGÍA Y LESIONES CEREBROVASCULARES DE LA HTA

La HTA afecta en particular a las arterias perforantes de la circulación cerebral, vasos colaterales que se desprenden en ángulo recto de las arterias del polígono de Willis, que se dirigen hacia arriba, “perforan” las áreas basales del cerebro e irrigan de manera principal las cápsulas interna y externa, los ganglios basales (núcleos caudado, lenticular, claustro) y el tálamo. Estas estructuras constituyen el sistema sensitivo-motor filogenéticamente más antiguo del cerebro, y las arterias perforantes, su sistema de irrigación. El tronco cerebral se irriga por arterias perforantes originadas principalmente en la arteria o tronco basilar (arterias perforantes paramedianas troncales).

La corteza cerebral y la sustancia blanca subcortical, filogenéticamente más recientes, son irrigadas por los vasos terminales originados en el polígono: las arterias cerebrales anterior, media y posterior y sus ramas. Su isquemia se debe más comúnmente a aterosclerosis *in situ*, aterotrombosis o ateroembolia proveniente de arterias extracraneales (carótidas, vertebrales) o a cardioembolia.

Entre ambas circunciones cerebrales (perforante/basal y terminal/corticocortical) hay un área de sustancia blanca de isquemia relativa (área limítrofe profunda), asiento de frecuentes infartos cerebrales.

Se denomina “enfermedad de pequeños vasos” (EPV) al compromiso de las arterias perforantes y sus lesiones consiguientes, diferenciándola del causado por los grandes troncos de irrigación cerebral y sus arterias terminales (enfermedad de “grandes vasos”). Además de la HTA, otros factores, como la diabetes y la edad, se asocian a la EPV, que de hecho puede observarse en no hipertensos.

La HTA provoca hialinización y depósito lipídico (“lipohialinosis”) en la pared de las arterias perforantes. Estos

cambios pueden inducir tanto oclusión arterial, isquemia e infarto como aumento de la fragilidad vascular, ruptura y consiguiente hemorragia.

Como, a diferencia de las arterias terminales, las arterias perforantes casi no tienen colaterales, su oclusión resulta en infartos propios de su área de irrigación, profundos, pequeños, redondeados, aislados y rodeados de tejido cerebral sano: las lagunas o infartos lacunares. Su ruptura, en cambio, origina hemorragias o hematomas profundos.

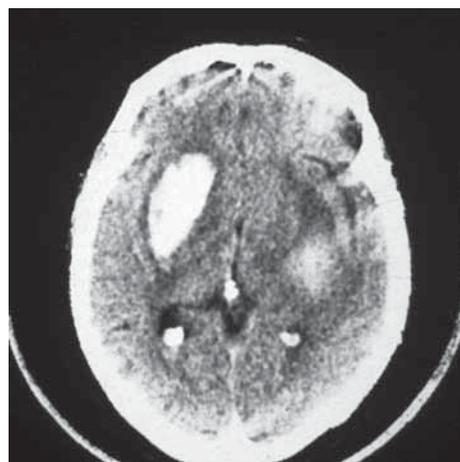
Los infartos pueden ser así capsulares, talámicos, lenticuloestriados o de sustancia blanca, y representan más del 70% de las lesiones cerebrovasculares de la HTA (fig. 3-2). Las hemorragias hipertensivas más frecuentes son lenticulares (fig. 3-3) y talámicas, y, en menor medida, protuberanciales y cerebelosas. Infartos y hemorragias suelen coexistir en un mismo paciente.

El flujo cerebral se autorregula por variaciones del calibre arterial en relación con modificaciones de la PA media (PAM), con vasoconstricción y disminución de calibre en respuesta a mayor PAM, y vasodilatación cuando ocurre lo contrario. Entre valores de aproximadamente 60 a 100 mm Hg de PAM, el flujo se mantiene constante. Por debajo de 60 mm Hg, la autorregulación se pierde y el flujo decrece en relación directa con el descenso de la PAM. Por encima de 100 mm Hg, la autorregulación puede intensificarse e inducir vasoconstricción forzada y, en última instancia, isquemia, o bien perderse repentinamente, con vasodilatación brusca consiguiente y eventual ruptura vascular y hemorragia. En la isquemia cerebral aguda, la autorregulación se pierde en el área infartada, así como en la región de edema e isquemia relativa que rodea a los hematomas cerebrales. Por ello, ante el riesgo de aumentar el área de necrosis por hipoflujo secundario, se desaconseja en general reducir la PA arterial una vez instalado un ACV.

Un patrón lesional diferente es la leucoaraiosis o rarefacción de la sustancia blanca periventricular, desmielinización vinculada a isquemia e hipoxia por hipoperfusión secundaria a retracción, engrosamiento y rigidez de las arterias



**Figura 3-2.** RM: Leucoaraiosis e infartos profundos y de sustancia blanca.



**Figura 3-3.** TC: Hemorragias (hematomas) lenticulares bilaterales.

profundas y aumento del espacio perivascular. Predomina alrededor de las prolongaciones frontales (leucoaraiosis anterior) y occipitales (leucoaraiosis posterior) de los ventrículos cerebrales, porque probablemente en esas áreas se pierde más la autorregulación por los cambios en la pared vascular, y desciende el umbral de isquemia y necrosis de la sustancia blanca frente a pequeñas variaciones de la PAM.

La leucoaraiosis se observa como hipodensidad radiológica en la TC y como hiperintensidad en los tiempos FLAIR y T2 de RM (fig. 3-2). Se asocia a la edad y a los factores de riesgo vascular, pero también se observa en la enfermedad de Alzheimer. No se asocia, por ende, solamente a la HTA, pero muchos hipertensos la muestran.

## PATRONES CLÍNICOS DE LAS LESIONES CEREBROVASCULARES DE LA HTA

Como son pequeños, los infartos lacunares pueden causar o no manifestaciones clínicas, dependiendo de su localización. Cuando afectan un área funcionalmente crítica, como, por ejemplo, el brazo posterior de la cápsula interna, la consecuencia clínica es evidente: hemiparesia o hemiplejía contralateral. Cuando afectan áreas de menor repercusión funcional, como la sustancia blanca, puede no haber traducción clínica, y serán infartos silentes.

Las características clínicas generales de los infartos lacunares consisten en el compromiso de funciones de localización predominante aunque no exclusivamente subcortical (como la motilidad, la sensibilidad, la articulación de la palabra, la sicomotricidad y las funciones ejecutivas) y la preservación relativa de funciones cognitivas de la corteza (como lenguaje, praxia, memoria, capacidad visuoespacial y función visual). Sin embargo, algunos infartos lacunares infrecuentes, pero de ubicación estratégica, pueden originar déficit en estas últimas funciones, como los infartos talámicos causantes de amnesias.

Existen así numerosos “síndromes lacunares” descritos, pero mayoritariamente los más frecuentes son: hemiparesia motora pura, hemiparesia/hipoestesia, disartria/mano torpe y hemiparesia/ataxia. Como se trata de infartos pequeños, si se manifiestan como ACV, la forma clínico-evolutiva habitual es el Accidente Isquémico Transitorio (AIT), con regresión clínica completa en minutos u horas, o bien el ACV con secuela leve, no invalidante. En algunos casos, sin embargo, como el mencionado del infarto capsular posterior, el ACV puede constituirse desde el comienzo con secuela grave.

Cuando se trata de un hematoma, la forma clínica es el ACV constituido, generalmente con hemiparesia contralateral. La reabsorción del hematoma puede no obstante dar lugar a recuperación sustancial en días o semanas posteriores. Los hematomas talámicos de hemisferio dominante pueden causar una “afasia talámica” característica, en la que lo más llamativo es la preservación de la repetición. Los hematomas pontinos pueden comprometer funciones de nervios craneales, y los cerebelosos, originar hemiataxia e hidrocefalia secundaria por compresión del 4.º ventrículo.

La acumulación de lesiones silentes dará eventualmente lugar a deterioro cognitivo vascular, o demencia vascular, en la que predominarán los déficit de origen subcortical (disartria, déficit sensitivomotor, trastorno de la marcha, aumento de latencias por lentitud sicomotora, incontinencia de esfuerzo) por sobre los corticales, más propios de demencia tipo Alzheimer (trastorno mnésico, afasia de comprensión, desorientación temporoespacial, apraxia, déficit visuoespacial).

Por último, la leucoaraiosis puede manifestarse por trastorno de la marcha, incontinencia y deterioro cognitivo, de predominancia variable. El trastorno de la marcha se explica porque la leucoaraiosis anterior compromete fibras provenientes de la parte superior del área motora cortical primaria (el “homúnculo invertido”) en la línea media, y destinadas a la motilidad de los miembros inferiores, que discurren hacia la cápsula interna y rodean a la prolongación frontal de los ventrículos cerebrales. No hay una paraparesia clara. La fuerza está sustancialmente preservada, los reflejos pueden o no exacerbarse y el reflejo plantar puede ser flexor o extensor. No hay signos extrapiramidales. La sensibilidad se preserva. El paciente, típicamente, refiere la sensación de que las piernas “no lo sostienen” o “no lo sobrellevan”, manifiesta inestabilidad subjetiva y debe asirse de las barandas, en especial para descender escaleras. La marcha es cautelosa, de pasos acortados, y la marcha sensibilizada talón-punta es inestable.

## HTA Y MARCADORES FUNCIONALES DE RIESGO CEREBRAL

Además de la presencia de PA elevada, la investigación de otros factores puede orientar a la detección de riesgo cerebral, tales como el comportamiento circadiano de la PA y la presencia de hipertrofia ventricular izquierda.

### Comportamiento circadiano de la tensión arterial y lesiones cerebrovasculares

Por infartos silentes, el paciente hipertenso puede ya tener enfermedad cerebrovascular sin manifestaciones clínicas (etapa presintomática) (fig. 3-4).

El comportamiento anómalo de la PA nocturna surge como un marcador pronóstico de riesgo cerebrovascular. Los hipertensos añosos con un descenso nocturno normal de la PA (*dippers*) desarrollan menos lesiones silentes (infartos lacunares o leucoaraiosis) o hipertrofia ventricular izquierda que aquellos sin descenso nocturno (*non dippers*), pero también, y más significativamente, menos lesiones silentes que aquellos con un descenso nocturno exagerado de la PA (*dippers* extremos), o que aquellos con un ascenso nocturno de la PA (*dippers* inversos), quizás revelando así un posible papel de las variaciones de la autorregulación del flujo cerebral en la génesis de estas lesiones. Predominan los infartos múltiples sobre las lesiones únicas. La incidencia de ACV fatal y no fatal también es menor en los *dippers* que en los

**HTA Y ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR**

• Riesgo clínico	Riesgo cerebral
• Etapa presintomática	Lesiones silentes
• Etapa sintomática	Déficit somatoneurológico Déficit cognitivo vascular

**Figura 3-4.** Riesgo y evolución de la enfermedad cerebrovascular asociada a la HTA

otros grupos, y es significativamente mayor en los dippers inversos.<sup>3</sup> En pacientes mujeres, la mayor amplitud del descenso nocturno parece también ser un factor determinante en la aparición de las primeras lesiones lacunares, así como en la extensión de la leucoaraiosis en pacientes afeosas.<sup>4</sup> Por último, la PA nocturna es mejor predictor de eventos vasculares agudos en hipertensos sin otra enfermedad vascular.<sup>5</sup>

### Hipertrofia ventricular izquierda y lesiones cerebrovasculares

La presencia y patrón geométrico de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) también representan un marcador modificable de riesgo cerebrovascular.

El remodelamiento concéntrico, en el que la masa ventricular no varía pero el grosor relativo de la pared aumenta, se asocia a rigidez arterial y engrosamiento arterial miointimal en ancianos sin HTA o con HTA sistólica, y a un riesgo leve de infartos lacunares.

Pero la hipertrofia concéntrica, en la que aumentan tanto la masa ventricular como el grosor relativo de la pared, que pueden retrogradar con antihipertensivos, se vincula a un riesgo alto de infartos lacunares.<sup>6,7</sup>

### HTA, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN CEREBROVASCULAR

Los análisis combinados de numerosos ensayos clínicos muestran claramente que el tratamiento antihipertensivo reduce en alrededor de 40% la frecuencia de ACV, incluyendo pacientes mayores de 80 años.<sup>8,9</sup> El beneficio es significativo aún con cifras de prehipertensión (120-139/80-89 mm Hg) o con descenso farmacológico a menos de 130 mm Hg de PA sistólica.<sup>10,11</sup>

El riesgo cerebral y el de la morbimortalidad vascular general de la HTA pueden indudablemente prevenirse.

### Bibliografía sugerida

1. Sposato, L.; Esnaola, M. y col. ReNACer Investigators; Argentinian Neurological Society. Quality of ischemic stroke care in emerging countries: the Argentinian National Stroke Registry (ReNACer). *Stroke* 2008; 39: 3036-41.
2. Gorelick, P.; Scuteri, A. y col. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 2672-713.
3. Kario, K.; Pickering, T. y col. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001; 38: 852-7.
4. Watanabe, N.; Imai, Y. y col. Nocturnal blood pressure and silent cerebrovascular lesions in elderly Japanese. *Stroke* 1996; 27: 1319-27.
5. Fagard, R.; Celis, H. y col. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 55-61.
6. Di Tullio, M.; Zwas, D. y col. Left ventricular mass and geometry and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 2380-6.
7. Fustinoni, O. Editorial comment - Left ventricular hypertrophy: an unseemly risk factor for stroke? *Stroke* 2003; 34: 2385-6.
8. Law, M.; Morris, J. y Wald, N. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
9. Bejan-Angoulvant, T.; Saadatian-Elahi, M. y col. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2010; 28: 1366-72.
10. Sipahi, I.; Swaminathan, A. y col. Effect of antihipertensive therapy on incident stroke in cohorts with prehypertensive blood pressure levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43: 432-40.
11. Lee, M.; Saver, J. y col. Does achieving an intensive versus usual blood pressure level prevent stroke? *Ann Neurol* 2012; 71: 133-40.