

Expertos Invitados

XIMELAGATRAN: ACTUALIZACIÓN SOBRE EL MECANISMO DE ACCIÓN Y EL DESARROLLO CLÍNICO DEL PRIMER INHIBIDOR DIRECTO DE LA TROMBINA POR VÍA ORAL



Columnista Experto de SIIC
Dr. Troy Sarich

Director Clinical Pharmacology. Clinical Pharmacology

Introducción

La terapéutica anticoagulante ha probado beneficios en el tratamiento y la prevención de trastornos tromboembólicos, pero los agentes habitualmente usados tienen limitaciones. Los antagonistas de la vitamina K incluyen los derivados cumarínicos como la warfarina y ofrecen la conveniencia y el carácter previsible de la administración oral, pero requieren monitoreo cuidadoso de la coagulación y ajustes en la dosis debido a una estrecha separación entre el efecto antitrombótico y el sangrado, el variable efecto anticoagulante y numerosas interacciones con drogas y alimentos. El comienzo y el fin de acción lentos son una desventaja adicional que complica el uso de la warfarina en la práctica clínica.^{1,2} Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) tienen efecto anticoagulante más previsible o constante pero, al igual que con los inhibidores directos de la trombina (IDT) disponibles en la actualidad, deben administrarse por vía parenteral. El ximelagatran es el primer agente oral en la nueva clase de IDT y fue perfeccionado clínicamente empleando una dosis fija sin monitoreo del sistema de la coagulación.

El ximelagatran es un potente inhibidor de la actividad de la trombina, de su generación, de la activación plaquetaria y de la formación de trombos

El ximelagatran se convierte en su forma activa, el melagatran, el cual se fija con afinidad alta al sitio activo de la trombina para aportar una inhibición potente de la actividad de la trombina *in vitro* ($K_i = 2 \text{ nmol/l}$). Esta unión es directa y reversible y, a diferencia de las heparinas, no requiere cofactores endógenos.³ La inhibición de la generación de trombina fue demostrada inicialmente en un estudio *ex vivo* que empleó muestras de sangre de 18 voluntarios sanos a quienes se les administró una dosis única de 60 mg de ximelagatran por vía oral.⁴ Este hallazgo fue confirmado y ampliado en un estudio más grande con 120 voluntarios que recibieron entre 15 mg y 60 mg de ximelagatran.⁵ Se demostró la inhibición rápida y dependiente de la dosis de la generación de trombina en la sangre luego de su administración a través de las reducciones en el fragmento 1+2 de la protrombina y de los niveles del complejo trombina-antitrombina. También se inhibió la activación plaquetaria *ex vivo* luego de la administración de esta droga, de acuerdo con lo demostrado por la reducción dependiente de la dosis en los niveles de β -tromboglobulina.⁵ El mecanismo de acción del melagatran fue caracterizado en estudios posteriores. Además de catalizar la conversión de fibrinógeno a fibrina y trombina también amplifica su propia generación y activa rápidamente las plaquetas. La inhibición de estas actividades puede ser un factor importante de contribución para la efectividad de la terapia anticoagulante. El melagatran inhibe la generación de trombina *in vitro* y, a diferencia de la HBPM dalteparina, también retrasa el tiempo requerido para la formación de concentraciones máximas de trombina.⁶ La inhibición dependiente de la dosis y el retraso en la generación de trombina también se demostraron *ex vivo* luego de la administración oral de ximelagatran a voluntarios sanos.^{6,7}

El agregado de factor V activado exógeno (FVa) *in vitro* revierte la prolongación mediada por el melagatran del tiempo necesario para lograr el máximo de generación de trombina y restaura parcialmente el potencial endógeno de trombina (PET), mientras que el FVa en combinación con

protrombina revierte completamente los efectos del melagatran sobre el tiempo necesario para el pico de trombina y el PET.⁹ Esto sugiere que el melagatran inhibe la generación de trombina en parte a través del bloqueo de la activación por retroalimentación del FV por la trombina. La activación plaquetaria inducida por la trombina comprende la proteólisis de los receptores activados por proteasas de la superficie celular (PAR), PAR1 y PAR4, estos procesos pueden ser estudiados a través del seguimiento de la expresión de la selectina P de la superficie plaquetaria mediante citometría de flujo. El melagatran inhibe el aumento de selectina P mediada por la trombina y el clivaje del PAR1 medido en la sangre corporal total por citometría de flujo con valores de CI_{50} (la concentración de melagatran que produce la mitad de la inhibición máxima) en el espectro inferior de los nmol/l y comparable a los observados con dalteparina.⁹ El melagatran no inhibió la activación de las plaquetas por péptidos específicos de PAR1 y PAR4, lo que indica que la actividad antiagregante del melagatran es indirecta a través de la inhibición de la trombina. Finalmente, las concentraciones de melagatran de hasta 1 mmol/l (es decir, 2 000 veces más altas que las concentraciones terapéuticas) no indujeron la activación plaquetaria *per se*, mientras que la heparina y la dalteparina incrementaron la señal de la selectina P 6 veces y 2 veces, respectivamente.

En pacientes con fibrilación auricular (FA), la dosificación por vía oral de ximelagatran (36 mg dos veces al día durante 5 días) redujo la expresión de selectina P a niveles observados en controles sanos, pero no tuvo efectos sobre la expresión basal de ésta en los individuos utilizados como controles. La generación de trombina se redujo y se retrasó tanto en los pacientes con la arritmia como en los controles luego de la administración de este fármaco.¹⁰

Se evaluó el efecto acumulativo del melagatran sobre la formación de trombos, de la inhibición de la actividad de la trombina, de la generación de trombina y de la activación plaquetaria en un modelo *ex vivo* de cámara de flujo de trombosis arterial. La administración de 20 mg a 80 mg de ximelagatran a voluntarios sanos produjo reducciones dependientes de la dosis en el área total del trombo y en el área total de fibrina formada en aorta de cerdo.¹¹

Perfil farmacocinético y farmacodinámico constante y reproducible

El ximelagatran es rápidamente absorbido y convertido a su forma activa (melagatran) a través de dos intermediarios (etilmelagatran e hidroximelagatran).¹² La biodisponibilidad del melagatran luego de su administración oral es de aproximadamente 20%, con baja variabilidad intraindividual e interindividual, y no se ve afectada por los alimentos.¹³ El nivel de unión a las proteínas plasmáticas del melagatran es bajo.¹² La exposición al melagatran se incrementa en forma lineal con la dosis de ximelagatran y es estable luego de la administración reiterada.¹³ Las concentraciones plasmáticas máximas de melagatran se alcanzan aproximadamente a las 2 horas luego de la dosis y su vida media es de alrededor de 3 horas.¹³ Tiene comienzo y fin de acción rápidos, con incrementos dependientes de la concentración en el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA) y que es evidente dentro de la hora de la dosificación. El valor de TPTA retorna a niveles previos a la administración paralelamente a la eliminación de melagatran.⁵ El perfil farmacocinético y farmacodinámico del melagatran sustenta el empleo de ximelagatran dos veces al día.

Los tiempos de coagulación como el TPTA, el tiempo de coagulación activada (TCA) y el tiempo de trombina (TT) están prolongados en grados variables y con sensibilidad variable.^{13,14} El tiempo de protrombina arroja resultados impredecibles con el melagatran¹⁵ y no es indicador fidedigno del efecto anticoagulante obtenido con melagatran. En situaciones de emergencia en pacientes que reciben esta droga, el TPTA y el TT son los métodos más eficaces para determinar la presencia o ausencia del efecto anticoagulante.

El melagatran se elimina principalmente por vía renal, aproximadamente el 80% de la dosis intravenosa se excreta sin modificaciones por esta vía.¹² El incremento medio en la exposición al melagatran en pacientes añosos refleja el descenso general en la función renal con el aumento en la edad.¹⁶ La depuración (*clearance*) del melagatran está relacionada con la función renal,^{17,19} de acuerdo a la depuración calculada de creatinina (CICr). Se excluyeron de los estudios clínicos realizados con ximelagatran los pacientes con un deterioro grave de la función renal (CICr < 30 ml/min) debido a que se observó aumento en la exposición y depuración más lenta del melagatran en pacientes con deterioro grave de la función renal,¹⁹ lo que sugiere la necesidad del ajuste de la dosis. El perfil farmacocinético y farmacodinámico no se ve afectado por el deterioro leve a moderado de la función hepática.²⁰

El perfil farmacocinético luego de la dosificación oral de ximelagatran es uniforme entre pacientes con FA no valvular y voluntarios sanos igualados en edad y sexo, con una vida media de 4 a 5 horas.¹⁷ Los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos tampoco se ven afectados por el origen étnico²¹ o la obesidad.²² El ximelagatran se asocia con un potencial bajo de interacciones

droga a droga mediados por el sistema del citocromo P450 y no interactúa con drogas como el diclofenac, el diazepam o la nifedipina.²³ El perfil farmacocinético y farmacodinámico no se afecta por la administración concomitante de alimentos¹³ o alcohol.²⁴ Además de un efecto sumatorio relativamente pequeño en cuanto al incremento del tiempo de sangrado capilar, no existen interacciones adicionales entre el melagatran y el ácido acetilsalicílico.²⁵

Eficacia clínica con dosis fijas sin monitoreo de la coagulación

El ximelagatran fue evaluado en un ensayo clínico de fase II/III con el empleo de regímenes con dosis fijas y sin monitoreo de la coagulación o ajustes en las dosis. Los resultados demuestran que el ximelagatran aporta una anticoagulación efectiva con un perfil de sangrado aceptable en un espectro de indicaciones potenciales como la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a cirugía ortopédica,²⁶⁻²⁹ la prevención del accidente cerebrovascular asociado con FA,³⁰⁻³² el tratamiento y la prevención secundaria a largo plazo³⁴ de TEV y en la prevención de eventos cardiovasculares graves luego de infarto agudo de miocardio.³⁵

En cerca de 7.6% de los pacientes tratados con ximelagatran por un tiempo prolongado (más de 35 días) se observaron elevaciones transitorias en las enzimas hepáticas, fundamentalmente debidas al incremento en los niveles de alanina- aminotransferasa (ALT).³³⁻³⁵ Las elevaciones en la ALT son clásicamente asintomáticas, aparecen de 1 a 6 meses luego del inicio del tratamiento con esta droga y retornan a valores normales, sin importar si el tratamiento continúa o se suspende. Se encuentran en investigación los mecanismos posibles por los cuales se produce este aumento en los valores de ALT.

Resumen

El ximelagatran es el primer agente oral en la nueva clase de los IDT y es un inhibidor potente de la actividad de la trombina, de su generación, de la activación plaquetaria y de la formación de trombos. Su perfil farmacocinético reproducible y previsible apoya el empleo de regímenes con dosis fijas sin titulación de la dosis o monitoreo de la coagulación y probó ser efectivo y bien tolerado en el tratamiento y en la prevención de trastornos tromboembólicos variados.

Los doctores Troy Sarich, Stig Boström y Ulf Eriksson son empleados de AstraZeneca, laboratorio que descubrió y desarrolló el ximelagatran. El doctor Michael Wolzt ha recibido subsidios como investigador de ensayos clínicos de ximelagatran.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003; 107:1692- 1711.
2. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1998; 114:445S-469S.
3. Gustafsson D, Antonsson T, Bylund R, et al. Effects of melagatran, a new low- molecular-weight thrombin inhibitor, on thrombin and fibrinolytic enzymes. *Thromb Haemost* 1998; 79:110-118.
4. Sarich TC, Eriksson UG, Mattsson C, et al. Inhibition of thrombin generation by the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in shed blood from healthy male subjects. *Thromb Haemost* 2002; 87:300-305.
5. Sarich TC, Wolzt M, Eriksson UG, et al. Effects of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, r-hirudin and enoxaparin on thrombin generation and platelet activation in healthy male subjects. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:557-564.
6. Boström SL, Hansson GF, Kjaer M, et al. Effects of melagatran, the active form of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran, and dalteparin on the endogenous thrombin potential in venous blood from healthy male subjects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14:457-462.
7. Boström SL, Hansson GF, Sarich TC, et al. The inhibitory effect of melagatran, the active form of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran, compared with enoxaparin and r-hirudin on ex vivo thrombin generation in human plasma. *Thromb Res* 2004; 113:85-91.
8. Boström SL, Dagnelid E, Hansson GF, et al. Inhibition of thrombin-induced feedback activation of factor V: a potential pathway for inhibition of thrombin generation by melagatran. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004; 15:25-30.
9. Nylander S & Mattsson C. Thrombin-induced platelet activation and its inhibition by anticoagulants with different modes of action. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14:159-167.
10. Wolzt M, Boström SL, Svensson M, et al. Effects of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran on P-selectin expression and thrombin generation in atrial fibrillation. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33:68-74.
11. Sarich TC, Osende JI, Eriksson UG, et al. Acute antithrombotic effects of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, and r-hirudin in a human ex vivo model of arterial thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003; 1:999-1004.

12. Eriksson UG, Bredberg U, Hoffmann KJ, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos* 2003; 31:294-305.
13. Eriksson UG, Bredberg U, Gislén K, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran, a novel oral direct thrombin inhibitor, in young healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59:35-43.
14. Johansson S, Wahlander K, Larson G, et al. Pharmacokinetics and anticoagulant effect of the direct thrombin inhibitor melagatran following subcutaneous administration to healthy young men. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14:677-684.
15. Mattsson C, Menschiek-Lundin A, Wahlander K, et al. Effect of melagatran on prothrombin time assays depends on the sensitivity of the thromboplastin and the final dilution of the plasma sample. *Thromb Haemost* 2001; 86:611-615.
16. Johansson LC, Frison L, Logren U, et al. Influence of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:381-392.
17. Wolzt M, Wollbratt M, Svensson M, et al. Consistent pharmacokinetics of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with nonvalvular atrial fibrillation and in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59:537-543.
18. Eriksson UG, Mandema JW, Karlsson MO, et al. Pharmacokinetics of melagatran and the effect on ex vivo coagulation time in orthopaedic surgery patients receiving subcutaneous melagatran and oral ximelagatran: a population model analysis. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:687-701.
19. Eriksson UG, Johansson S, Attman PO, et al. Influence of severe renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral ximelagatran and subcutaneous melagatran. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:743-753.
20. Wahlander K, Eriksson-Lepkowska M, Frison L, et al. No influence of mild-to- moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:755- 764.
21. Johansson LC, Andersson M, Fager G, et al. No influence of ethnic origin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of melagatran following oral administration of ximelagatran, a novel oral direct thrombin inhibitor, to healthy male volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:475-484.
22. Sarich TC, Teng R, Peters GR, et al. No influence of obesity on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of melagatran, the active form of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:485-492.
23. Bredberg E, Andersson TB, Frison L, et al. Ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, has a low potential for cytochrome P450-mediated drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:765-777.
24. Sarich TC, Johansson S, Schützer KJ, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of ximelagatran, an oral direct inhibitor, are unaffected by a single dose of alcohol. *J Clin Pharmacol* 2004; 44:388-393.
25. Fager G, Cullberg M, Eriksson-Lepkowska M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of melagatran, the active form of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran, are not influenced by acetylsalicylic acid. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59:283-289.
26. Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, et al. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med* 2003; 349:1703-1712.
27. Eriksson BI, Bergqvist D, Kälebo P, et al. Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. *Lancet* 2002; 360:1441- 1447.
28. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, et al. Direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran in comparison with enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement. *Thromb Haemost* 2003; 89:288-296.
29. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, et al. The direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the EXPRESS study. *J Thromb Haemost* 2003; 1:2490-2496.
30. Petersen P, Grind M & Adler J. Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. SPORTIF II: a dose- guiding, tolerability, and safety study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1445-1451.
31. Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1691-1698.
32. The Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF V Investigators. Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with nonvalvular atrial fibrillation (SPORTIF V). *Circulation* 2003; 108:2723(J).
33. Huisman MV & on behalf of the THRIVE Treatment Study Investigators. Efficacy and safety of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran for acute deep vein thrombosis with or without pulmonary embolism. XIX Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Birmingham, UK, 12-18 July 2003; Abstract OC003.
34. Schulman S, Wahlander K, Lundström T, et al. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med* 2003; 349:1713-1721.
35. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:789-797.

LESIONES SILENTES DE SUSTANCIA BLANCA CEREBRAL EN INDIVIDUOS DE MEDIANA EDAD AFECTADOS POR HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL



Columnista Experto de SIIC
Dra. Cristina Sierra

Becaria de Investigación. Especialista Asistencial de Urgencias. Medicina Interna. Hipertensión arterial

Introducción

La etiopatogenia y el significado clínico de las lesiones cerebrales de la sustancia blanca (LSB) no están todavía completamente aclarados. La hipótesis más probable en la patogenia de estas lesiones es la mediada por un mecanismo vascular.¹ Así, en la mayoría de los estudios, la edad y la hipertensión arterial (HTA) son los factores que más se relacionan con la presencia de LSB.² La elevación de la presión arterial (PA) es capaz de inducir cambios funcionales y estructurales en las arteriolas terminales que irrigan la sustancia blanca cerebral, con la consecuente producción de isquemia. Sin embargo, algunos estudios pusieron de manifiesto 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. De esta manera, Carmelli y col.³ mostraron en un estudio realizado en gemelos de sexo masculino (74 monocigotos y 71 dicigotos) que la susceptibilidad de presentar LSB estaba, en gran parte, determinada genéticamente (concordancia del 61% en gemelos monocigotos y 38% en dicigotos). La importancia de la presencia de estas lesiones es que aumenta el riesgo para el desarrollo posterior de ictus⁴ y también que cuanto mayor es la extensión de la LSB el deterioro de la función cognitiva es más probable.⁵⁻⁷

La relación entre las LSB y los diferentes parámetros clínicos y biológicos asociados a la HTA no está suficientemente definida. En la población hipertensa, la presencia de LSB se asocia con la gravedad de las cifras de PA y la ausencia de control de la PA en hipertensos tratados, puesto en evidencia tanto en estudios transversales^{2,5,6,8} como longitudinales,⁹⁻¹¹ así como la reducción nocturna de la PA.^{12,13} Sin embargo, la mayoría de estudios realizados hasta la fecha se efectuaron en población anciana^{5,6,10,11} o en un amplio rango de edades o se incluyeron pacientes hipertensos con tratamiento antihipertensivo,^{6,12,13} factores todos ellos que podrían actuar como factores de confusión.

El presente trabajo pretende resumir y contextualizar algunos de los principales hallazgos provenientes de un estudio de evaluación de los factores relacionados con la presencia de LSB en una cohorte de pacientes de mediana edad con HTA esencial que no habían recibido tratamiento previo. Resultados parciales de alguna de dichas asociaciones se publicaron previamente en forma de originales.¹⁴⁻¹⁷

Pacientes y métodos

Selección de pacientes

Se estudiaron 71 pacientes de ambos sexos (43 hombres, 28 mujeres) afectados por HTA esencial, grados I o II, nunca tratada y de edades comprendidas entre 50 y 60 años. Los pacientes fueron seleccionados de forma consecutiva de la Unidad de Hipertensión del Hospital Clínic de Barcelona en su primera visita, a la que habían sido remitidos para diagnóstico y tratamiento de HTA, si cumplían con los criterios de inclusión. Todos los pacientes tenían PA sistólica (PAS) \geq 140 mm Hg, PA diastólica (PAD) \geq 90 mm Hg o ambas, en al menos tres mediciones diferentes separadas una semana. El diagnóstico de HTA esencial se consideró si no se detectaba ninguna causa secundaria de elevación de la PA después de exploración clínica, analítica y radiológica completa. Los criterios de exclusión comprendían: diabetes mellitus tipo 2 (glucosa plasmática basal $>$ 110 mg/dl), estenosis carotídea $>$ 50% determinada por eco Doppler, ingesta enólica $>$ 30 g/día, evidencia clínica de enfermedad cerebrovascular o coronaria, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, papiledema e insuficiencia renal (creatinina plasmática $>$ 1.3 mg/dl).

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital y todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito.

Resonancia magnética cerebral y clasificación de LSB

Las resonancias magnéticas (RM) cerebrales se realizaron con el aparato 1.5 Tesla Siemens

Magneton SP (Siemens AG, Erlangen, Alemania). En cada paciente se realizaron los siguientes cortes: plano axial T1 (técnica spin-eco: tiempo de repetición [TR] 608 ms, tiempo eco [TE] 14 ms), T2 (TR 2 500 ms, TE 90 ms) y densidad protón (TR 2 500 ms, TE 15 ms). Asimismo se realizaron imágenes en el plano sagital con frecuencias cortas (técnica spin-eco TR/TE 608/14 ms) y en el plano coronal (técnica spin-eco rápida TR/TE 4 600/90 ms). El grosor de los cortes radiológicos fue de 5 mm. Los datos fueron analizados por dos investigadores que desconocían los datos clínicos de los pacientes. El diagnóstico de LSB se realizó por consenso. El protocolo utilizado para la valoración y clasificación de LSB fue el mismo que el del estudio de Rotterdam.⁶ La presencia de infartos lacunares silentes no se consideró en el estudio por resultar marginal en esta cohorte de pacientes de mediana edad. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos en función de la presencia o ausencia de LSB.

Medida de la presión arterial

La PA clínica se determinó en tres ocasiones, tras un período de descanso de 10 minutos, con un esfigmomanómetro de mercurio. Se consideró la media de las dos últimas medidas de PA. La monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) durante 24 horas se realizó mediante un aparato oscilométrico no invasivo (SpaceLabs 90207; SpaceLabs Inc., Redmond, Washington, EE.UU.). Las determinaciones de PA se realizaron cada 15 minutos durante todo el período de 24 horas. Dado que durante la MAPA los pacientes se hallaban hospitalizados, las actividades y horarios eran similares para todos ellos. Se evaluaron los siguientes parámetros obtenidos con la MAPA: media de 24 horas, diurna (de 8 h a 23 h) y nocturna (de 23 h a 8 h) de la PAS, PAD, presión de pulso (PP) y frecuencia cardíaca (FC). El descenso nocturno de la PA se calculó mediante la diferencia entre la media diurna y la nocturna. La variabilidad de la PA se determinó mediante las desviaciones estándar de 24 horas de la PAS y la PAD.

Determinaciones bioquímicas, hormonales y genéticas

Las muestras de sangre se extrajeron por la mañana, en ayunas, después de 1 hora de reposo en cama. Se utilizaron técnicas de laboratorio estándar para la determinación del perfil bioquímico en suero y orina, así como para la medida de la actividad de renina plasmática, aldosterona y noradrenalina plasmáticas. La insulinemia se determinó mediante radioinmunoensayo. Las muestras para el análisis del ADN procedían de leucocitos de sangre periférica, según metodología previamente descrita.¹⁸ Se determinaron los siguientes polimorfismos genéticos mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR): polimorfismo inserción/deleción (I/D) del gen de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), polimorfismo M235T del gen del angiotensinógeno y polimorfismo A1166C del gen que codifica el receptor tipo 1 de la angiotensina (AT₁). En función del genotipo, los pacientes fueron clasificados como II, ID o DD para el polimorfismo del gen de la ECA, como MM, MT o TT, para el gen del angiotensinógeno, y como AA, AC o CC, para el gen del receptor tipo 1 de la angiotensina.

Estudio ecocardiográfico

Se realizó ecocardiograma bidimensional en modo M con el paciente en decúbito lateral izquierdo, después de un descanso de 10 minutos. Se determinaron los siguientes parámetros de acuerdo con la Sociedad Americana de Ecocardiografía:¹⁹ diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DTdVI), grosor de la pared posterior (PP) y grosor del tabique interventricular (TIV). La masa del VI (MVI) se calculó según el criterio de la convención de Penn²⁰ y se dividió por la superficie corporal para calcular el índice de masa del VI (IMVI) en gramos/m². Se diagnosticó HVI cuando el IMVI era superior a 110 g/m² en mujeres y superior a 130 g/m² en varones.²¹ El grosor relativo de la pared (GRP) se obtuvo según la fórmula estándar: $2 \times PP/DTdVI$.²² Se consideraron los siguientes patrones geométricos del VI: normal (IMVI normal y GRP < 0.45), remodelado concéntrico (IMVI normal y GRP ≥ 0.45), hipertrofia concéntrica (IMVI aumentado y GRP ≥ 0.45) e hipertrofia excéntrica (IMVI aumentado y GRP < 0.45).

Evaluación neuropsicológica

El test neuropsicológico incluía una estimación del coeficiente intelectual (vocabulario y cubos de Kohs de la adaptación española de la *Wechsler Adult Intelligence Scale* [WAIS]),²³ pruebas de atención y de memoria de trabajo (series de dígitos directa e inversa del WAIS- revisado),²⁴ así como pruebas de valoración de memoria lógica y visual (revisión de Rusell de la subescala de memoria lógica y subescala de reproducción visual de la *Wechsler Memory Scale*).²⁵ Las pruebas fueron realizadas por un neuropsicólogo. También se realizaron pruebas para valorar grado de ansiedad o depresión.²⁶

Análisis estadístico

La comparación de los diferentes parámetros entre pacientes hipertensos con LSB y sin LSB se realizó mediante la prueba de la *t* de Student y la prueba *U* de Mann-Whitney, para variables cuantitativas. La prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher se utilizaron para las variables categóricas. Un análisis de regresión logística se utilizó para valorar la asociación entre la HVI y el

patrón geométrico y las LSB, así como para valorar un posible efecto sinérgico entre los tres polimorfismos genéticos y la presencia de LSB. Los datos se expresan mediante su media (desviación estándar).

Resultados

En relación con la presencia y la gravedad de LSB en la RM, 43 pacientes no mostraron LSB (grado 0); 21 pacientes tenían LSB grado I (moderado) y 7 pacientes grado II (grave). Debido al pequeño número de pacientes que tenían LSB de grado II y para una mejor identificación de posibles diferencias entre pacientes con LSB y sin LSB, los pacientes hipertensos se dividieron en dos grupos en función de la presencia (28 pacientes hipertensos; 39.4%) o ausencia (43 hipertensos; 60.6%) de LSB en la RM cerebral. Las principales características demográficas no eran diferentes entre ambos grupos, tal y como se muestra en la tabla 1. Asimismo, tampoco se encontraron diferencias en relación con parámetros bioquímicos y hormonales (tabla 1).

TABLA 1. Principales características demográficas y clínicas de los hipertensos con y sin lesiones cerebrales de sustancia blanca (LSB)

	Sin LSB (n=48)	Con LSB (n=23)	P
Edad (años)	53,6 (3,4)	55,2 (4,1)	0,228
Sexo (V/M)	27/16	16/12	0,804
Índice masa corporal (Kg/m ²)	28,5 (2,8)	29,4 (3,4)	0,388
Fumadores (%)	29	22	0,563
Duración HTA (meses)	18 [1-204]	49 [1-341]	0,085
Colesterol total (mg/dL)	208,0 (36,1)	202,9 (31,9)	0,558
Creatinina (mg/dL)	0,91 (0,16)	0,93 (0,20)	0,546
Microalbuminuria (µg/min)	6 [1-52]	10 [1-113]	0,226
Aldosterona (ng/dL)	12,7 (6,6)	12,8 (6,5)	0,967
Actividad renina plasmática (ng·(mL·h) ⁻¹)	0,30 [0,05-119]	0,1 [0,06-0,49]	0,052
Noradrenalina (pg/mL)	215,0 (120,3)	214,0 (146,1)	0,976
Insulinemia (mU/L)	10,68 (4,59)	12,01 (4,77)	0,196

Valores expresados como media (desviación estándar) excepto duración HTA, microalbuminuria y actividad renina plasmática expresados como mediana [rango].

Presión arterial

En relación con la PA clínica, los pacientes hipertensos con LSB presentaban cifras de PAS, PAD y PP significativamente superiores a las observadas en los hipertensos sin LSB, tal y como se muestra en la figura 1. En referencia a los parámetros obtenidos mediante la MAPA de 24 h también se observaron las mismas tendencias determinadas en la clínica en relación con la PAS, la PAD y la PP (tabla 2). Con respecto al perfil circadiano y a la variabilidad de la PA no se hallaron diferencias entre pacientes hipertensos con LSB y sin LSB (tabla 2).

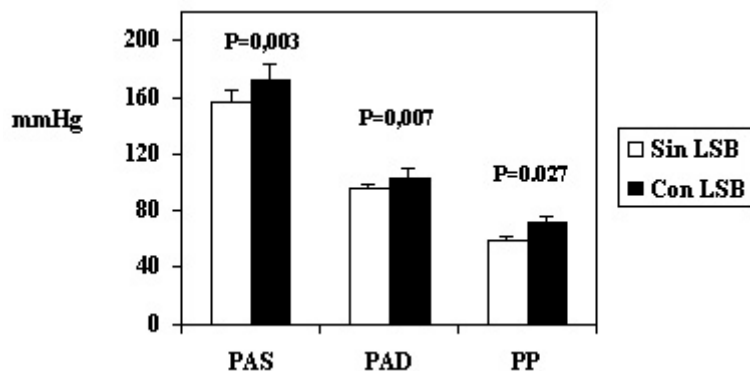


TABLA 2. MAPA de 24h. Reducción nocturna y variabilidad de la presión arterial

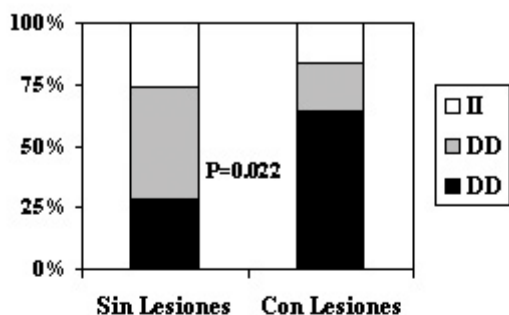
	Sin LSB	Con LSB	P*
PAS-24h (mmHg)	135,7 (15,1)	146,5 (14,3)	0,020
PAD-24h (mmHg)	88,1 (9,4)	91,5 (11,2)	0,046
FC-24h (latidos por minuto)	72,4 (8,5)	70,4 (9,6)	0,151
PP-24h (mmHg)	47,6 (9,6)	54,9 (8,5)	0,005
Reducción nocturna de la PAS (mmHg)	11,0 (8,1)	9,5 (9,6)	0,564
Reducción nocturna de la PAD (mmHg)	9,9 (4,7)	9,8 (6,9)	0,995
Desviación estándar-24h de la PAS (mmHg)	13,6 (3,4)	13,0 (3,0)	0,229
Desviación estándar-24h de la PAD (mmHg)	10,7 (2,5)	10,4 (2,1)	0,270

Valores expresados como media (desviación estándar). PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. PP: presión de pulso. *Ajustado para la edad.

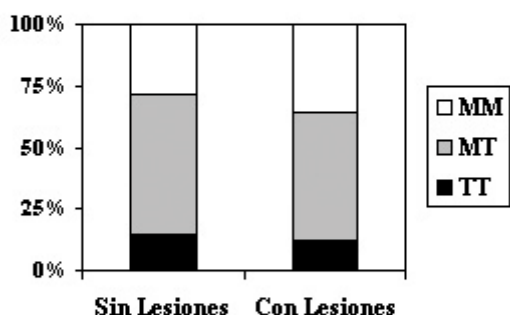
Estudio de los polimorfismos genéticos del sistema renina- angiotensina

Se determinaron los polimorfismos I/D del gen de la ECA, M235T del gen del angiotensinógeno y A1166C del gen que codifica el receptor AT₁ en 60 pacientes. La distribución de los genotipos en el conjunto de pacientes, así como las frecuencias de los alelos de los tres polimorfismos se mantuvo en equilibrio de Hardy-Weinberg. La distribución de los diferentes genotipos entre pacientes con LSB y sin LSB se muestra en la figura 2. No se observaron diferencias en relación con los polimorfismos M235T del gen del angiotensinógeno y A1166C del gen que codifica el receptor AT₁. En relación con el polimorfismo I/D del gen de la ECA, los pacientes con LSB mostraron una significativa (p = 0.022) mayor frecuencia del genotipo DD (64%) que los pacientes sin lesiones (28.6%), y esta asociación permaneció significativa tras ajustar para los valores de PAS y PAD (p = 0.049). Asimismo, la proporción del alelo D en los hipertensos con LSB (74%) fue significativamente superior (p = 0.014) que la observada en pacientes sin lesiones (51.4%). La odds ratio del genotipo DD para la presencia de LSB fue de 4.44 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.48-13.32).

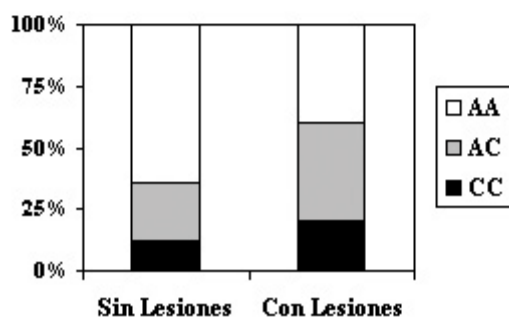
Polimorfismo I/D del Gen de la ECA



Polimorfismo M235T del Gen AGT



Polimorfismo A166C del Gen AT1



Al analizar un posible efecto sinérgico de los tres polimorfismos del sistema renina- angiotensina y la presencia de LSB no se encontró tal asociación.

Estudio ecocardiográfico

Se completó el estudio ecocardiográfico en 62 pacientes. Los pacientes hipertensos con LSB presentaron valores significativamente superiores de PP, TIV, MVI, IMVI y GRP en comparación con los pacientes sin lesiones, tal y como se muestra en la tabla 3. La prevalencia de HVI fue significativamente superior ($p = 0.01$) entre los pacientes con LSB (88.4%) que en los pacientes sin lesiones (58.3%). La *odds ratio* de HVI para la presencia de LSB fue de 5.5 (IC 95%: 1.4-31.6). Al analizar la pauta geométrica del ventrículo izquierdo se observó que los pacientes con LSB presentaban mayor prevalencia de HVI de tipo concéntrico que los pacientes sin lesiones (54% vs. 11%; $p = 0.002$). La *odds ratio* de hipertrofia concéntrica del VI para la presencia de LSB fue 9.3 (IC 95%: 2.5-34).

TABLA 3. Diferencias en los parámetros ecocardiográficos entre hipertensos con y sin lesiones cerebrales

	Sin LSB	Con LSB	P
PP (mm)	10,47 (1,20)	11,65 (1,52)	0,001
TIV (mm)	11,25 (1,40)	12,29 (1,72)	0,012
DtdVI (mm)	50,86 (4,99)	50,66 (5,52)	0,885
GRP (mm)	0,41 (0,06)	0,46 (0,09)	0,014
MVI (g)	250,3 (59,1)	289,4 (65,5)	0,013
IMVI (g/m ²)	131,4 (26,2)	148,4 (28,3)	0,012

Valores expresados como media (desviación estándar). PP: pared posterior. TIV: tabique interventricular. DTdVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo. GRP: grosor relativo de pared. MVI: masa del ventrículo izquierdo. IMVI: índice de masa del ventrículo izquierdo.

Dado que los pacientes con LSB tenían PA superior a los pacientes sin LSB se realizó un análisis de regresión logística para valorar la relación entre la HVI y el patrón geométrico del VI con la presencia de LSB, ajustando para los valores de PAS y PAD. De este modo, la *odds ratio* de HVI para la presencia de LSB perdió significación estadística 3.42 (IC 95%: 0.79-14.84). Sin embargo, la *odds ratio* de hipertrofia concéntrica permaneció estadísticamente significativa: 8.22 (IC 95%: 2.06-32.78).

Evaluación neuropsicológica

Se completó el estudio neuropsicológico en 60 pacientes. Los pacientes con LSB mostraron una puntuación significativamente peor en la prueba de las series de dígitos directa, medida estándar de la capacidad de atención, que los pacientes sin lesiones (4.86 ± 1.14 vs. 5.51 ± 0.97 ; $p = 0.027$). Esta diferencia permaneció significativa tras ajustarla por la edad ($p = 0.030$). No se hallaron diferencias en la memoria de trabajo ni en la memoria visual y lógica (tabla 4). No se encontraron diferencias entre ambos grupos en relación con coeficiente intelectual, nivel de educación o nivel de ansiedad/depresión.

TABLA 4. Evaluación neuropsicológica en hipertensos con y sin lesiones de sustancia blanca cerebral.

Parámetro	Sin LSB	Con LSB	P
ATENCIÓN	5,51 (0,97)	4,86 (1,14)	0,030*
Prueba Serie Dígitos directa			
MEMORIA DE TRABAJO	4,12 (0,99)	4,00 (0,43)	0,444
Prueba Serie Dígitos indirecta			
MEMORIA (% retención)			
Lógica	82 (16)	82 (15)	0,994
Visual	89 (15)	83 (18)	0,218

Valores expresados como media (desviación estándar). *Ajustado para la edad.

Discusión

Los resultados del presente estudio muestran que la prevalencia de LSB en un grupo de pacientes hipertensos de mediana edad es de 39.4%. La presencia de LSB se relaciona con la gravedad de la HTA y no con el perfil circadiano ni la variabilidad de la PA. Asimismo, la existencia de estas lesiones se asocia con deterioro leve de la capacidad de atención y con mayor presencia de hipertrofia concéntrica del VI y del genotipo DD del gen que codifica la ECA.

La prevalencia de LSB en los distintos estudios realizados hasta la fecha oscila entre 5% y 55%.^{5,6,8,27} Esta gran discordancia está ocasionada, probablemente, por las características de los pacientes incluidos en cada estudio, así como por el criterio utilizado para la valoración de la presencia de LSB. La mayoría de estudios incluyeron una mezcla de sujetos normotensos e hipertensos o sólo individuos de más de 65 años.^{5,6} Asimismo, en algunos estudios se consideró el diagnóstico de HTA cuando las cifras de PA eran $> 160/95$ mm Hg,⁶ o bien se incluían pacientes hipertensos tratados farmacológicamente,^{6,27} añadiendo así mayor confusión en relación con la

posible influencia del tratamiento antihipertensivo o del control de la PA en la incidencia de LSB. Los resultados del presente trabajo confirman lo observado en anteriores estudios con respecto a la relación entre la gravedad de las cifras de PA y la existencia de LSB.^{2,9-11} En efecto, los pacientes hipertensos con PA clínica más elevada, tanto sistólica como diastólica, muestran mayor presencia de LSB. Otra de las características que otorga más importancia a la relación entre la presencia de LSB y la gravedad de la HTA es la confirmación de dicha relación con la MAPA. Es conocido el hecho de que la PA obtenida durante un período de 24 horas se correlaciona mejor con otros marcadores de lesión de órgano diana como la HVI o la microalbuminuria. El presente estudio enfatiza este hecho al encontrar una asociación entre las cifras de PA obtenidas por MAPA y la presencia de LSB.

Otro de los datos interesantes del estudio es la asociación entre la elevación de la presión de pulso y la presencia de LSB. Para algunos autores, la PP es un mejor predictor de riesgo cardiovascular que las propias cifras de PAS y PAD por separado y, en los últimos años, surgieron datos muy convincentes para considerar la PP como un factor de riesgo independiente para la morbimortalidad cardiovascular.²⁸ Hasta la fecha sólo un estudio había relacionado la PP en la consulta con la gravedad de las LSB en una muestra de individuos de mayor edad (55-72 años).²⁹ El perfil circadiano de la PA no se asoció con la existencia de LSB en el presente trabajo. El estudio de Shimada y col.^{12,13} sí mostró asociación entre la presencia de lesiones silentes cerebrovasculares (que incluían tanto lacunares como LSB) y el ritmo circadiano. Así, los pacientes con un perfil *non-dipper* y los *extreme-dipper* presentaban más lesiones cerebrales que los pacientes con un perfil *dipper*. Esta discordancia podría estar relacionada por las características de las muestras, como se mencionó anteriormente. En este sentido es preciso comentar que los individuos del estudio de Shimada y col.^{12,13} tenían más edad y algunos de ellos recibían tratamiento antihipertensivo. Asimismo, en el estudio de Shimada y col. las lecturas de PA durante la monitorización se realizaban cada 30 minutos. En el presente trabajo las determinaciones de la PA se efectuaban cada 15 minutos para obtener mayor número de medidas y mejor valoración del perfil circadiano. Al igual que el perfil circadiano, la variabilidad de la PA a largo plazo no se relacionó con la presencia de LSB en el presente estudio. Goldstein y col.³⁰ mostraron asociación entre la variabilidad de la PAS, sólo durante el período diurno y la existencia de LSB. Por el contrario, el estudio de Shimada y col.,^{12,13} realizado en 73 individuos normotensos e hipertensos de edad avanzado encontró relación entre la variabilidad de la PA y la presencia tanto de infartos lacunares como de LSB.

La prevalencia de HVI en hipertensos con LSB es superior a la observada en pacientes sin lesiones. No obstante, al realizar el ajuste estadístico, dado que los hipertensos con LSB presentan cifras de PA significativamente mayores, este dato no es independiente de los valores de la PA. Algunos estudios previos sobre la relación entre la presencia de HVI y LSB son contradictorios, ciertos estudios sí mostraron tal asociación^{5,31} y otros no.^{27,32} La heterogeneidad de los resultados también podría estar en consonancia con la heterogeneidad de las muestras en los diferentes estudios (edad avanzada,^{5,27,32} antecedentes de cardiopatía previa,⁵ tratamiento antihipertensivo concomitante^{27,31,32}) o con el método utilizado para la evaluación de la HVI. En el presente trabajo se incluyeron pacientes hipertensos que nunca habían recibido tratamiento antihipertensivo. De esta manera, se intentaba evitar la posible influencia que el tratamiento puede ejercer en la aparición tanto de LSB^{8,10} como de HVI.³³ Además se utilizó ecocardiografía, método con mayor sensibilidad, y no el electrocardiograma para la evaluación de la HVI.³⁴

Al analizar el patrón geométrico de la MVI se halló que los pacientes hipertensos con LSB muestran mayor prevalencia de hipertrofia concéntrica del VI que los pacientes sin lesiones, independientemente de las cifras de PA. Hasta la fecha se había relacionado la hipertrofia concéntrica con mayor repercusión de órgano diana a nivel renal y retiniano,^{35,36} pero no existían estudios que hubieran relacionado este tipo de hipertrofia con la presencia de LSB.

En el presente estudio observamos que la presencia de LSB está asociada con el polimorfismo I/D del gen de la ECA en pacientes hipertensos de mediana edad. De este modo, los pacientes hipertensos con LSB muestran mayor prevalencia del genotipo DD del gen de la ECA que los hipertensos sin lesiones, independientemente de las cifras de PA. Del mismo modo, los hipertensos con lesiones presentan mayor frecuencia del alelo D que los pacientes sin lesiones. Previamente, un estudio realizado en un grupo de individuos ancianos afectados por demencia encontró asociación entre el genotipo DD del gen de la ECA y la presencia de LSB sólo en aquellos pacientes con antecedentes de ictus.³⁷

Al analizar otros polimorfismos relacionados con el sistema renina-angiotensina, como el gen M235T del angiotensinógeno o el gen A1166C del receptor tipo 1 de la angiotensina II, no hallamos ninguna relación con la presencia de LSB. Por el contrario, Schmidt y col.³⁸ sí observaron asociación entre el genotipo TT del gen del angiotensinógeno y la presencia de LSB. Es preciso

destacar que en el estudio de Schmidt y col.³⁸ la muestra estaba compuesta por individuos normotensos e hipertensos de edad más avanzada (50 a 75 años) y que 37% de ellos tenían antecedentes de enfermedad cardíaca, factores que pueden influir la presencia de LSB. Por el contrario, en el estudio de Takami y col.³⁹ tampoco se demostró asociación entre el polimorfismo del gen del angiotensinógeno y la presencia de lesiones periventriculares en un grupo de individuos normotensos e hipertensos. Por lo que respecta a la asociación entre el gen A1166C del receptor tipo 1 de la angiotensina II y la presencia de LSB, en un estudio³⁹ previo se encontró que individuos de mediana edad (51 a 60 años) normotensos e hipertensos con el genotipo AC mostraban mayor grado de lesiones periventriculares que los individuos con el genotipo AA, mientras que esta asociación no existía en los individuos de mayor edad (61 a 70 años). Es preciso destacar que en este estudio no se incluyeron individuos con el genotipo CC.

Tampoco encontramos un posible efecto sinérgico entre estos tres genes y la presencia de LSB. Hasta la fecha sólo un estudio⁴⁰ detectó interacción positiva entre el genotipo TT del gen del angiotensinógeno y el genotipo DD del gen de la ECA con la presencia de ictus. Sin embargo, no se realizaron estudios que valoren la presencia o ausencia de un efecto sinérgico entre estos tres genes y las LSB.

En relación con la evaluación neuropsicológica, hemos observado que los pacientes con LSB mostraban una puntuación significativamente peor en la prueba de la serie de dígitos directa, que es una medida de la capacidad de atención. La relación entre la presencia de LSB y un deterioro de la función cognitiva es un dato ya conocido, tanto en estudios transversales como longitudinales.^{7,41} Sin embargo, el presente estudio, a diferencia de otros, se realizó en pacientes de mediana edad para intentar valorar posibles asociaciones entre LSB y deterioro cognitivo en etapas tempranas. El presente estudio sólo encuentra diferencias en la capacidad básica de atención. Se desconoce todavía si la alteración de la capacidad de atención es una característica típica asociada con la presencia de LSB, y si es el área que primero se afecta como consecuencia de la existencia de LSB. En un estudio realizado también en pacientes hipertensos, Schmidt y col.⁴² no encontraron diferencias en las series de dígitos directa e indirecta pero sí en pruebas que valoraban concentración y velocidad de procesamiento mental. Al igual que en el presente estudio, Schmidt y col. tampoco encontraron diferencias en las pruebas de memoria. Las diferencias entre los estudios podrían ser explicadas por las distintas características de las muestras: la población hipertensa de Schmidt y col. era mayor y el 50% estaba en tratamiento antihipertensivo. Van Swieten y col.⁴³ encontraron en ancianos hipertensos con LSB (n = 10) peores puntuaciones en las pruebas de concentración, procesamiento y de memoria visual que ancianos hipertensos sin LSB (n = 24) y no hallaron diferencias en las series de dígitos. En ese estudio, algunos pacientes tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular previa y se definía la HTA con valores > 160/95 mm Hg.

A pesar de las posibles limitaciones del presente estudio, como el tamaño de la muestra o el diseño transversal, la inclusión de un grupo homogéneo de pacientes de mediana edad, asintomáticos, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular y sin otros factores de riesgo hacen que los factores de confusión se limiten y que las relaciones halladas tengan más interés.

En conclusión, la presencia de LSB en pacientes asintomáticos de mediana edad afectados por HTA esencial se relaciona con la gravedad de la elevación de la PA, así como con deterioro cognitivo incipiente y con mayor afectación de órgano diana, en forma de HVI de tipo concéntrico. Asimismo, la aparición de LSB en la HTA esencial puede estar relacionada con determinados factores genéticos, como el genotipo DD del gen de la ECA.

Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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 arteriosclerosis and dilated perivascular spaces. *Brain* 1991;114:761-774.
2. Pantoni L, García JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report. A review. *Stroke* 1995;26:1293-1301.
3. Carmelli D, DeCarli C, Swan GE, Jack LM, Reed T, Wolf PA, Miller BL. Evidence for genetic variance in white matter hyperintensity volume in normal elderly male twins. *Stroke* 1998;29:1177-1181.

4. Van Swieten JC, Kapelle LJ, Algra A, Van Latum JC, Koudstaal PJ, Van Gijn J. Hipodensity of the cerebral white matter in patients with transient ischemic attack or minor stroke: influence on the rate of subsequent stroke. *Duth TIA Trial Study Group. Ann Neurol* 1992;32:177-183.
5. Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis ChA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people: The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27:1274-1282.
6. Breteler MMB, Van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, Van den Hout JHW, et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: The Rotterdam Study. *Neurology* 1994;44:1246-1252.
7. De Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler MMB. Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Ann Neurol* 2002;52:335-341.
8. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: The ARIC Study. *Stroke* 1996;27:2262-2270.
9. Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P, Schmidt H, Hartung HP. MRI white matter hyperintensities. Three-year follow-up of the Austrian Stroke Prevention Study. *Neurology* 1999;53:132-139.
10. Dufouil C, De Kersaint-Gilly A, Besançon V, Levy C, Auffray E, Brunnereau L et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities. The EVA MRI Cohort. *Neurology* 2001;56:921-926.
11. De Leeuw FE, De Groot JC, Oudkerk M, Witteman JCM, Hofman A, Van Gijn J et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 2002;125:765-772.
12. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992;10:875-878.
13. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996;27:130-135.
14. 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;39:343-347.
15. 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;20:519-524.
16. Sierra C, De la Sierra A, Paré JC, Gómez-Angelats E, Coca A. Correlation between silent cerebral white matter lesions and left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:507-512.
17. Sierra C, De la Sierra A, Salamero M, Gómez-Angelats E, Sobrino J, Coca A. Silent cerebral white matter lesions and cognitive function in middle-aged essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004;17:529-534.
18. Leadon SA, Cerutti PA. A rapid and mild procedure for the isolation of DNA from mammalian cells. *Anal Biochem* 1982;120:282-288.
19. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. The Committee on M-Mode Standardization of the American Society of Echocardiography: recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-1083.
20. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-618.
21. Devereux RB, Casale PN, Kligfield P, Eisenberg RR, Miller D, Campo E, Alonso DR. Performance of primary and derived M-mode echocardiographic measurements for detection of left ventricular hypertrophy in necropsied subjects and in patients with systemic hypertension, mitral regurgitation and dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1986;57:1388-1393.
22. Reichek N, Devereux RB. Reliable estimation of peak left ventricular systolic pressure by M-mode echocardiographic-determined end-diastolic relative wall thickness: identification of severe valvular aortic stenosis in adult patients. *Am Heart J* 1982;103:202-203.
23. Wechsler D. WAIS. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos. New York. The Psychological Corporation. Tea Ediciones. Madrid. 1990.
24. Kaplan E, Fein D, Morris R. Delis DC. WAIS-R as a neuropsychological instrument. New York. The psychological corporation. 1991.
25. Rusell EW. A multiple scoring method for the assessment of complex memory functions. *J Consult Clin Psychol* 1975;43:800-809.
26. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-370.
27. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Ozawa T. Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure. *Hypertension* 1990;16:692-699.
28. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998;32:560- 564.
29. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole J, Bryan N, Burke G, et al. The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender, and cardiovascular disease risk factors: the ARIC study. *Neuroepidemiology* 1997;16:149-162.
30. Goldstein IB, Bartzokis G, Hance DB, Shapiro D. Relationship between blood pressure and subcortical lesions in healthy elderly people. *Stroke* 1998;29:765-772.
31. Lindgren A, Roijer A, Rudling O, Norrving B, Larsson E, Eskilsson J, et al. Cerebral lesions on magnetic resonance imaging, heart disease, and vascular risk factors in subjects without stroke. A population-based study. *Stroke* 1994;25:929- 934.
32. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Hoshida S, Shimada K. Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent lacunar cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:871-877.
33. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *JAMA* 1996;275:1507-1513.
34. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-618.
35. Shigematsu Y, Hamada M, Ohtsuka T, Hashida H, Ikeda S, Kuwahara T, et al. Left ventricular geometry as an independent predictor for extracardiac target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:1171-1177.

36. Pontremolli R, Ravera M, Bezante GP, Viazzi F, Nicoletta C, Berruti V, et al. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hypertens* 1999;17:993-1000.
37. Amar K, MacGowan S, Wilcock G, Lewis T, Scott M. Are genetic factors important in the etiology of leukoaraiosis? Results from a memory clinic population. *Int J Geriatric Psychiatry* 1998;13:585-590.
38. Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F, Launer LJ, Niederkorn K, Kapeller P, et al. Angiotensinogen polymorphism M235T, carotid atherosclerosis, and small-vessel disease-related cerebral abnormalities. *Hypertension* 2001;38:110-115.
39. Takami S, Imai Y, Katsuya T, Ohkubo T, Tsuji I, Nagai K, et al. Gene polymorphism of the renin-angiotensin system associates with risk for lacunar infarction. *Am J Hypertens* 2000 ;13 :121-127.
40. Nakata Y, Katsuya T, Rakugi H, Takami S, Sato N, Kamide K, et al. Polymorphism of angiotensin converting enzyme, angiotensinogen, and apolipoprotein E genes in a Japanese population with cerebrovascular disease. *Am J Hypertens* 1997;10:1391-1395.
41. De Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler MMB. Cerebral white matter lesions and cognitive function: The Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2000;47:145-151.
42. Schmidt R, Fazekas F, Koch M, Kapeller P, Augustin M, Offenbacher H, Fazekas G, Lechner H. Magnetic resonance imaging cerebral abnormalities and neuropsychologic test performance in elderly hypertensive subjects. *Arch Neurol* 1995;52:905-910.
43. Van Swieten JC, Geyskes GG, Derix MMA, Peck BM, Ramos LMP, Van Latum JC, Van Gijn J. Hypertension in the elderly is associated with white matter lesions and cognitive decline. *Ann Neurol* 1991;30:825-830.

Trabajos Distinguidos, Cardiología , integra el Programa SIIC de Educación Médica Continuada