

## UNIVERSITAT DE BARCELONA

## Valor pronóstico de la presión arterial central y la rigidez arterial en la progresión de la enfermedad de pequeño vaso cerebral después de un primer ictus lacunar

Luis Mena Romo

**ADVERTIMENT**. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (**www.tdx.cat**) i a través del Dipòsit Digital de la UB (**diposit.ub.edu**) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA**. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (**www.tdx.cat**) y a través del Repositorio Digital de la UB (**diposit.ub.edu**) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING**. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (**www.tdx.cat**) service and by the UB Digital Repository (**diposit.ub.edu**) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

# VALOR PRONÓSTICO DE LA PRESIÓN ARTERIAL CENTRAL Y LA RIGIDEZ ARTERIAL EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DE PEQUEÑO VASO CEREBRAL DESPUÉS DE UN PRIMER ICTUS LACUNAR

LUIS MENA ROMO

MEMORIA DE TESIS DOCTORAL

DIRIGIDA POR:

DR. PEDRO ARMARIO GARCIA Professor Agregat de la Universitat de Barcelona

DR. MANUEL GÓMEZ-CHOCO CUESTA Neurólogo Consorci Sanitari Integral TUTOR:

DR. PEDRO ARMARIO GARCIA

JULIO DE 2024

PROGRAMA DE DOCTORADO DE MEDICINA E INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD. UNIVERSITAT DE BARCELONA









### AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mis directores de tesis, los doctores *Manuel Gómez Choco* y *Pedro Armario*. Me habéis demostrado que es la paciencia, sabiduría, perseverancia y dedicación. Nada de esto hubiera sido posible sin vosotros durante todo este proceso.

En segundo lugar, deseo agradecer a *todos los compañeros de neurología del Complex Hospitalari Universitari Moisés Broggi*, vuestra colaboración y compañerismo han sido esenciales para el desarrollo de esta tesis. Cada consejo, cada conversación y cada gesto de apoyo han contribuido a que este proyecto sea posible. Vuestra profesionalidad y calidez humana han sido una inspiración constante.

A mis amigos, tanto de Barcelona, como de Valencia, Madrid y Sevilla, gracias por estar siempre ahí, por vuestras palabras de ánimo, por las risas y por los momentos compartidos que me han dado la fuerza que a veces necesitaba para seguir adelante. Habéis sido y sois un pilar fundamental en esta etapa de mi vida.

Finalmente, a *mi familia*. Gracias por vuestro apoyo incondicional, por vuestra paciencia y por estar siempre a mi lado. Vuestro amor y confianza en mí me han dado la motivación y la energía necesarias para alcanzar esta meta. Este logro es tanto mío como vuestro, y os lo dedico con todo mi corazón, en especial a ti, *Mamaita*.

GRACIAS.

## Índice. Tabla de contenido.

Abreviaturas y acrónimos6				
Presentación				
1.	INTRO	DUCCIÓN	10	
	1.1.	El infarto lacunar	10	
	1.2.	Enfermedad cerebral de pequeño vaso	11	
	1.2.1.	Definición y manifestaciones clínicas	11	
	1.2.2.	Clasificación de la ECPV	11	
	1.2.3.	Manifestaciones radiológicas	12	
	1.2.4.	Características anatomopatológicas		
	1.2.5.	Fisiopatología	21	
	1.3.	Presión arterial central y rigidez arterial	29	
	1.3.1.	Presión arterial central	29	
	1.3.2.	Rigidez arterial		
	1.3.3.	Formas de medida de la rigidez arterial	32	
	1.3.4.	Rigidez arterial y afectación de órganos diana	37	
	1.3.5.	Rigidez arterial y fármacos		
2.	HIPÓT	ESIS	41	
3.	OBJETIVOS		42	
4.	MATE	RIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS	43	
	4.1.	Trabajo 1	43	
	4.2.	Trabajo 2	<b>5</b> 50 <b>3</b>	
	4.3.	Trabajo 3	<b>6</b> 61 <b>8</b>	
5.	DISCU	SIÓN	7 <b>7</b> 2 <b>9</b>	
	5.1.	Relación entre la ECPV, rigidez arterial, NT-proBNP y función cardiaca	7830	
	<b>5.2.</b> microsar	Relación entre la puntuación de ECPV, rigidez arterial y el desarrollo de nuevos ngrados o lagunas		
	5.3.	Relación de la rigidez arterial con la permeabilidad de la barrera hematoencefálica	<b>8</b> 8 <b>9</b> 2	
6.	CONC	LUSIONES	<b>9</b> 8 <b>2</b> 5	
7.	BIBLIC	IGRAFÍA	<b>9</b> 8 <b>3</b> 6	

### Índice de figuras:

- Figura 1	13
- Figura 2	20
- Figura 3	25
- Figura 4	28
- Figura 5	. 33
- Figura 6	. 34
- Figura 7	. 36

## ABREVIATURAS Y ACRONIMOS

#### Alx:Indice de Aumento

ASL:arterial spin labeling BHE: Barrera hematoencefálica. BNP:B-typenatriuretic peptide, del inglés, Péptido Natriurético Tipo B CADASIL: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy CARASIL: Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy CAVI:Cardio-Ankle Vascular Index DCE-MRI:Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging DWMH: Deep White Matter Hyperintensity ECPV: enfermedad cerebral de pequeño vaso EPVS: Enlarged perivascular spaces Fp:Flujo plasmático HTA: Hipertensión arterial IECA:Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina MELAS: Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes NT-proBNP:N-terminal pro-B-type natriuretic peptide PA:Presión arterial PAS: Presión arterial sistólica PAD: Presión arterial diastólica PP:Presión del pulso PS:Producto permeabilidad superficie PVWMH:Periventricular White Matter Hyperintensity RM: Resonancia magnética ROS:Reactive oxygen species RSSI: Recent Small subcortical infarct SNC:Sistema Nervioso Central STRIVE:STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging

SWI:Susceptibility weighted imaging TOAST:Trial of Org-10172 in Acute Stroke Treatment Ve: Fracción de volumen intersticial VOP: Velocidad de la onda del pulso Vp: Fracción de volumen plasmático WMH:White matter hyperintensity

## PRESENTACIÓN

Esta Tesis Doctoral se presenta en formato de compendio de publicaciones que corresponden a una línea de trabajo: valor pronóstico de la presión arterial central y la rigidez arterial en la progresión de la enfermedad cerebral de pequeño vaso cerebral después de un primer ictus lacunar.

La tesis consta de tres objetivos principales que se desarrollan en tres artículos científicos originales.

El primer objetivo de la tesis es el de estimar si la asociación entre la enfermedad cerebral de pequeño vaso y el biomarcador NT-proBNP es independiente de la función cardíaca en una cohorte de pacientes con un ictus lacunar reciente. Este objetivo se aborda en el primer trabajo:

Gómez-Choco, M., Mena, L., Font, M.À. et al. NT-proBNP, cerebral small vessel disease and cardiac function in patients with a recent lacunar infarct. J Hum Hypertens 37, 62–67 (2023). https://doi.org/10.1038/s41371-021-00648-8. JIF 2,7. Peripheral Vascular Diseases (WOS), 34/96, Cuartil 2, Percentile 65,1

El objetivo principal de la tesis se centra en evaluar si diferentes parámetros hemodinámicos de rigidez arterial estaban asociados con la progresión de la enfermedad de vaso pequeño, particularmente en pacientes que desarrollan nuevas lagunas o microsangrados. Este objetivo se estudia en:

Mena L, Mengual JJ, García-Sánchez SM, Avellaneda-Gómez C, Font MÀ, Montull C, Castrillo L, Blanch P, Castellanos P, Lleixa M, Martín-Baranera M, Armario P, Gómez-Choco M. Relationship of arterial stiffness and baseline vascular burden with new lacunes and microbleeds: A longitudinal cohort study. Eur Stroke J. 2024 Mar;9(1):251-258. doi: 10.1177/23969873231207764. Epub 2023 Oct 24. PMID: 37873938; PMCID: PMC10916807. JIF 5,8. Clinical Neurology (WOS), 25/277, Cuartil 1, Percentile 91,2

El último objetivo que abarca la tesis es el de averiguar en 29 pacientes de la misma cohorte anteriormente analizada, si la rigidez arterial estaba asociada con una disrupción de la barrera hematoencefálica. Este objetivo se estudia en:

Mena Romo L, Mengual JJ, Avellaneda-Gómez C, García-Sánchez SM, Font MÀ, Montull C, Castrillo L, Lleixa M, Bargalló N, Laredo C, Amaro S, Armario P, Gómez-Choco M. Association between blood-brain barrier permeability and changes in pulse wave velocity following a recent small subcortical infarct. Hypertens Res. 2024 Jun 28. doi: 10.1038/s41440-024-01764-x. Epub ahead of print. PMID: 38942814. JIF 4,3. Peripheral Vascular Diseases (WOS), 15/96, Cuartil 1, Percentile 84,2

## Introducción

### 1.1. El infarto lacunar

La organización mundial de la Salud define el ictus como un síndrome clínico, presumiblemente de origen vascular, que se caracteriza por el desarrollo rápido de signos de afectación neurológica focal (a veces global) y que dura más de 24 horas o llevan a la muerte (1). El ictus se puede dividir en isquémico o hemorrágico, siendo mucho más frecuente el isquémico (85%) que el hemorrágico (15%) (2)

El sistema de clasificación más utilizado para clasificar a los ictus isquémicos según su etiología es el sistema TOAST o "Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment", ensayo de ORG 10172 en el Tratamiento del Accidente Cerebrovascular Agudo. Según este sistema, la etiología de los ictus isquémicos se clasifica en las siguientes categorías: arterioesclerosis de gran vaso, cardioembólicos, pequeño vaso, causas infrecuentes y de causa desconocida. (3)

Los ictus isquémicos por patología de pequeño vaso son debidos a la oclusión de ramas perforantes de los vasos cerebrales del círculo de Willis, en ausencia de otras causas, como enfermedad vascular aterosclerótica, vasoespasmo o una fuente cardioembólica. (4) De esta oclusión de ramas perforantes deriva la lesión característica de este tipo de ictus, el infarto lacunar, caracterizado por presentar un diámetro máximo menor de 15 milímetros. Los territorios vasculares más frecuentemente afectados son las ramas perforantes de la arteria cerebral media, arteria cerebral anterior, arteria cerebral posterior o arteria basilar y se encuentran frecuentemente localizados en los ganglios de la base (pálido, putamen, tálamo y caudado), la protuberancia y las estructuras de la sustancia blanca subcortical (cápsula interna, corona radiata y centros semiovales). (5)

## 1.2. Enfermedad cerebral de pequeño vaso

#### 1.2.1. DEFINICIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El término enfermedad cerebral de pequeño vaso (ECPV) se refiere a un conjunto de procesos patológicos con diferentes etiologías que en último término afectan a las arterias pequeñas, arteriolas, vénulas y capilares del cerebro (6). Su prevalencia alcanza hasta un 50% en la población mayor de 70 años y aumenta con la edad (7).

La ECPV es responsable de aproximadamente una quinta parte de los accidentes cerebrovasculares isquémicos en forma de infartos lacunares. Los síndromes lacunares más frecuentes son el síndrome motor puro, el síndrome sensitivo puro, la ataxia hemiparesia y la disartria mano torpe, pero puede haber otros síndromes lacunares atípicos que combinan diferentes síntomas dependiendo de la localización de la lesión (8)

Además, la ECPV es causa de la mayoría de las hemorragias intracraneales ya sea en relación con arterioloesclerosis cerebral, angiopatía amiloide cerebral o la combinación de ambas (1). Se estima además que la ECPV causa en torno al 45% de las demencias (6), siendo la segunda en frecuencia después de la enfermedad de Alzheimer y coexistiendo en muchas ocasiones con ella (9).

Recientemente, el espectro de manifestaciones clínicas asociadas con la ECPV se ha ampliado, incluyendo sintomatología extrapiramidal, alteraciones esfinterianas, apatía y depresión, lo cual muestra la importancia de esta patología en como causante de enfermedad en el ser humano. (10)

#### 1.2.2. CLASIFICACIÓN DE LA ECPV

Las formas más comunes de ECPV son la angiopatía amiloide cerebral y la microangiopatía esporádica no amiloide, también llamada arteriopatía hipertensiva por su frecuente asociación con la hipertensión arterial o arterioloesclerosis (11).

Además, hay otras formas menos frecuentes que enumeramos a continuación (12):

A) Enfermedades de pequeño vaso hereditarias o genéticas distintas de la angiopatía amiloidea cerebral: CADASIL, CARASIL, demencia multiinfarto hereditaria de tipo sueco, MELAS, enfermedad de Fabry, vasculopatía cerebroretiniana hereditaria, endoteliopatía hereditaria con retinopatía, nefropatía y accidente cerebrovascular, enfermedades de los vasos pequeños causadas por mutaciones en COL4A1.

B) Enfermedades de pequeño vaso inflamatorias y mediadas inmunológicamente: granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss, poliangitis microscópica, angiitis primaria del sistema nervioso central (SNC), vasculitis del sistema nervioso secundaria a infecciones, vasculitis del sistema nervioso asociada con trastornos del tejido conectivo.

C) Colagenosis venosa

 D) Otras enfermedades de pequeño vaso: angiopatía post-radiación y degeneración microvascular no amiloide en la enfermedad de Alzheimer

A partir de este punto nos centraremos fundamentalmente en la microangiopatía esporádica no amiloide o arteriopatía hipertensiva, que es el objeto de estudio de esta tesis.

#### 1.2.3. MANIFESTACIONES RADIOLÓGICAS

Gracias al uso de la resonancia magnética (RM) craneal se han identificado una amplia gama de hallazgos radiológicos de la ECPV en vivo. En 2013, una primera iniciativa definió unos estándares para la descripción de los datos de neuroimagen asociados con la ECPV, también denominados criterios STRIVE (*Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging*) (13), y que fueron posteriormente actualizados en el año 2023 (2).

En el documento de 2013 se recogió y unificó la terminología que permitía definir los marcadores de neuroimagen de la ECPV, definiéndose inicialmente los siguientes marcadores: infartos subcorticales pequeños recientes, lagunas de probable origen vascular, hiperintensidades de sustancia blanca, microsangrados, dilatación de espacios perivasculares y atrofia cerebral. En la revisión de dichos criterios de 2023 (2) se añaden a los anteriores la presencia de: siderosis superficial cortical y los microinfartos corticales.

Un resumen esquemático de las principales características de estos marcadores de neuroimagen se muestra en la figura 1.



Figura 1. Resumen de los principales marcadores de neuroimagen de la ECPV. Tomado de Duering M y col (2)

A continuación, describiremos brevemente cada uno de estos marcadores de neuroimagen.

#### A) Infartos subcorticales pequeños recientes

Los infartos subcorticales pequeños recientes o RSSI (del inglés, *Recent Small Subcortical* Infarcts) se definen como la evidencia por neuroimagen de un infarto reciente, aproximadamente dentro de las tres semanas previas, en el territorio de una arteria perforante, con características de imagen y síntomas clínicos consistentes con la lesión. Se diferencia por tanto de aquellas lesiones que son clínicamente silentes. Es decir, con características radiológicas que sugieren un origen reciente pero encontradas de forma incidental.

Desde un punto operativo, en los primeros criterios STRIVE se definió un límite de 20 mm de diámetro máximo para definir este tipo de lesión, para diferenciar los RSSI de

los infartos estriato-capsulares ocasionados por la oclusión de más de una rama perforante. Los RSSI se encuentran asociados frecuentemente a otros marcadores de neuroimagen de ECPV, por lo que se considera que esta es la causa más frecuente de este tipo de lesión, pero otras causas como embolismos o ateromatosis del vaso del cual nace la arteria perforante afectada pueden ser causa de un RSSI (2). La mayoría de los RSSI evolucionan hacia una lesión cavitada a los 3 meses de su diagnóstico (un 78%), pero también pueden evolucionar hacia hiperintensidades de sustancia blanca o no dejar rastro en resonancias de control (3)

#### B) Lagunas de probable origen vascular

Se trata de cavidades rellenas de líquido cefalorraquídeo de forma circular u ovoide y rodeadas de un borde hipertenso en FLAIR. Se considera que tienen un tamaño que oscila entre 3 y 15 mm cuando son valoradas en un plano axial. El tamaño, y el borde hiperintenso permiten diferenciarlas de los espacios perivasculares dilatados, si bien a veces puede ser difícil, dado que algunos espacios perivasculares pueden ser mayores de 3 mm de diámetro, y algunas lagunas pueden carecer de un borde hiperintenso. Las lagunas pueden originarse a partir de la cavitación de un RSSI, de lesiones hemorrágicas, o aparecer de novo en los bordes de lesiones hiperintensas de sustancia blanca (13).

#### <u>C)</u> Hiperintensidades de sustancia blanca

Las hiperintensidades de sustancia blanca o WMH (del inglés, *White matter hyperintensity*) se caracterizan radiológicamente por zonas hiperintensas en las secuencias de T2 y FLAIR, que se distribuyen habitualmente de forma bilateral y simétrica. (13) Son más frecuentes en individuos con hipertensión arterial y arterioesclerosis (4), y tienden a aumentar con la edad. Se desconoce por completo la patogénesis de estas lesiones y es posible que sean la expresión de diferentes mecanismos fisiopatológicos. Aunque, como hemos mencionado las WMH tienen a aumentar con el tiempo, se ha observado que en algunas ocasiones puede haber una reducción en el volumen de estas en controles evolutivos (5). La escala más frecuentemente empleada para valorar las WMH es la escala Fazekas (14), la cual las clasifica en hiperintensidades periventriculares (PVWMH del inglés, Periventricular White Matter Hyperintensity) e hiperintensidades de

la sustancia blanca profunda (DWMH, *deep white matter hyperintensity*) y que permite evaluar su extensión en una puntuación que va de 0 a 3 de la siguiente manera: (14)

- PVWMH: 0 = ausente 1 = revestimiento delgado o delgado a lápiz 2 = liso. 3 = señal periventricular irregular que se extiende en la sustancia blanca profunda
- DWMH: 0 = ausente 1 = "punctate foci" 2 = confluencia inicial 3 = grandes zonas confluentes

#### D) Espacios perivasculares dilatados

Los espacios perivasculares dilatados o EPVS (del inglés, *enlarged perivascular* spaces) son espacios rellenos de líquido con una señal parecida a la del líquido cefalorraquídeo en todas las secuencias de RM. Presentan un diámetro que suele ser < 3 mm, aunque en ocasiones pueden presentar diámetros mayores (13,15). Para su evaluación se usa habitualmente la secuencia T2, y son más prominentes en los ganglios basales y en centros semiovales, donde se pueden ver como estructuras tubulares que siguen el trayecto de los vasos perforantes.

Para su cuantificación se puede usar una escala semicuantitativa, inicialmente descrita por MacLullich y col (16). Esta escala evalúa la presencia de EPVS en ganglios basales, centro semioval y mesencéfalo. En las dos primeras localizaciones asigna puntuaciones de 0 a 4 de la siguiente manera: 0, no EPVS; 1, <10 EPVS; 2, 10-20 EPVS; 3, 21-40 EPVS; 4, >40 PVS. En el mesencéfalo, se evalúa únicamente su presencia (1 punto) o ausencia (0 puntos). La localización de los EPVS puede orientar a la etiología subyacente, de modo que la presencia de EPVS en el centro semioval se ha añadido recientemente en los criterios de Boston 2.0 como un marcador radiológico de angiopatía amiloide cerebral (17)

Se piensa que el desarrollo de los EPVS puede estar relacionado con una disfunción en el drenaje del líquido intersticial del cerebro, el cual se realiza a lo largo de los trayectos vasculares (18)

Su expresión clínica es controvertida dado que se pueden encontrar en la población mayor sana. (19) Por ejemplo, Bouvy y col. (20) en un grupo de 50 sujetos

sanos, hizo resonancia magnética de 7 teslas concluyendo que se trata de un factor de riesgo de enfermedad de vaso pequeño, pero sin asociación con la edad ni como factor de riesgo cardiovascular per se. Por otra parte, Ding y col (21), refiere que aquellos espacios perivasculares mayores de 3 mm sí se consideran un factor de riesgo cardiovascular asociándose, además, a largo plazo, con deterioro cognitivo.

#### E) Microsangrados cerebrales

Los microsangrados cerebrales se caracterizan por ser pequeñas señales hipointensas, de forma redonda u ovalada, que son visibles en las imágenes ponderadas en T2\* y en las imágenes ponderadas de susceptibilidad magnética (SWI, *Susceptibility weighted imaging*). Por lo general, no se pueden apreciar en la tomografía computerizada ni en las imágenes ponderadas en FLAIR, T1 o T2. Para ser considerado microhemorragia no debería tener un diámetro mayor de 10 mm, oscilando el tamaño más habitual entre 2 y 5 mm (13).

Las dos localizaciones más frecuentes de las microhemorragias cerebrales son: lobares o profundas/infratentoriales. La presencia de microsangrados lobares asilados, se asocia con patología amiloide cerebral mientras que aquellas microhemorragias con localización profunda o mixta presentan una mayor asociación de factores de riesgo vasculares tradicionales y arterioloesclerosis (22)

La presencia de microsangrados se ha asociado con un mayor riesgo de hemorragia intracraneal y de ictus isquémico en pacientes que han tenido un ictus o accidente isquémico transitorio previo (23,24)

#### F) Atrofia

Se refiere a la reducción del volumen cerebral que no está relacionado con la presencia de lesiones focales, e idealmente se debería referir a la reducción en el volumen cerebral entre diferentes evaluaciones separadas en el tiempo. Cuando se define a partir de un único estudio de imagen, esta definición requiere el empleo de una referencia, como puede ser el volumen intracraneal y escalas o métodos de medida validados.

La atrofia cerebral en sí no es un marcador específico de ECPV, y en esta patología los mecanismos por los que se puede producir atrofia cerebral incluyen la acumulación de pequeñas lesiones corticales o subcorticales y la degeneración secundaria de tractos asociados. (2)

#### G) Siderosis superficial cortical

Se identifica en secuencias T2\* o SWI, apareciendo como áreas focales o diseminadas de hipointensidad que siguen el trayecto de la superficie cortical, y se deben a productos de sangrado crónicos en la corteza superficial o superpuesta a ella. Se considera que su origen puede ser el resultado de hemorragias subaracnoideas de la convexidad cerebral, sangrados superficiales con origen en malformaciones vasculares, infartos con transformaciones hemorrágicas o traumatismos. La siderosis superficial cortical en pacientes mayores se cree que se encuentra relacionada con episodios de sangrado subaracnoideo en la convexidad, en relación con angiopatía amiloide cerebral. A veces, esta condición se asocia con lesiones isquémicas corticales secundarias. (2,25)

La presencia de siderosis superficial cortical se puede asociar con episodios transitorios de síntomas neurológicos focales (26) y es el marcador de neuroimagen que se asocia con un mayor riesgo de hemorragia intracraneal (27)

#### H) Microinfartos corticales.

Los microinfartos cerebrales corticales no son específicos para la enfermedad de vaso pequeño, sino que también pueden ser consecuencia de microembolismos de origen cardíaco o arterial. Se han definido como lesiones menores de 4 mm, habitualmente con forma de cuña, siendo hipointensos en secuencias T1, hiperintensos en T2 y FLAIR, e isointensos en T2\*. Se consideran la forma más extendida de infarto en el cerebro humano y se asocian a deterioro cognitivo. Aquellos de mayor tamaño (0.5-4 mm) pueden detectarse con RM convencional, mientras que aquellos de menor tamaño solo pueden ser detectadas con RM de alto campo magnético, como los estudios con RM de 7T, aunque siga representando solo una fracción de aquellos que se pueden identificar en estudios anatomopatológicos (2).

#### I) Puntuación de ECPV

Cuatro de los marcadores de neuroimagen descritos previamente (lagunas de origen vascular, microhemorragias, EPVS y WMH) se han incluido en una puntuación global de ECPV que toma valores de 0 a 4 y que pretende reflejar la gravedad de la ECPV (28) dependiendo de la presencia o ausencia de cada uno de estos marcadores de la siguiente manera:

- ≥ 1 lagunas: 1 punto
- ≥ 1 microsangrado: 1 punto
- Dilatación de espacios perivasculares moderada a grave en los ganglios basales: 1 punto
- Hiperintensidades de sustancia blanca Fazekas 3 periventriculares y/o Fazekas 2-3 en la sustancia blanca profunda: 1 punto

Una mayor puntuación en esta escala se ha asociado con un mayor riesgo de recurrencia en pacientes con ictus isquémico y ataque isquémico transitorio (29), peor recuperación funcional después del ictus (30) y deterioro cognitivo (31).

### 1.2.4. CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS

Desde una perspectiva de análisis histopatológico, la patología vascular que subyace en la forma esporádica no asociada a patología amiloide de la ECPV se caracteriza por la presencia de los siguientes hallazgos anatomopatológicos de forma aislada o en combinación:

<u>Arterioloesclerosis</u>: Afecta a vasos de pequeño tamaño (20-300 µm). Se caracteriza por la sustitución de las células musculares lisas de la capa media de la pared vascular por depósitos de un material eosinofílico, amorfo o finamente granulado compuestos por fibrina, fibrinógeno y células musculares lisas necrosadas. Este proceso se denomina necrosis fibrinoide, y se cree que puede preceder a la presencia de fibrohialinosis. La hialinosis se diferencia de la necrosis fibrinoide por una tinción más leve para

hematoxilina y eosina, y por una tinción azulada con la tinción tricrómica de Masson. Estos cambios morfológicos de la pared del vaso aparecen de forma segmentaria (descrito por Fisher como desorganización segmentaria) y se asocian a un engrosamiento de la pared vascular y estrechamiento de la luz del vaso que puede llegar hasta su completa obliteración.

<u>Lipohialinosis</u>: Este fenómeno afecta vasos de 80-300  $\mu$ m y fue introducido por Fisher como la pérdida de células musculares lisas, fibrosis y presencia de macrófagos con depósitos lipídicos en la pared del vaso. La lipohialinosis aparece en las arterias perforantes de los ganglios basales y tálamo, así como en el córtex cerebral, a diferencia de la necrosis fibrinoide y fibrohialinosis que parecen restringidas a zonas cerebrales profundas (32–34).

<u>Microateromas</u>: Se observan en arterias perforantes de mayor calibre (300-800 µm) en forma similar a los fenómenos ateroscleróticos observados en arterias de mayor calibre. Consisten en proliferación subintimal de fibroblastos y macrófagos cargados de lípidos, así como depósitos de cristales de colesterol. Las placas de microateroma se encuentran en el origen de la arteria perforante o en la pared de la arteria de la que se originan. Se asocian frecuentemente a infartos lacunares de mayor tamaño.

<u>Microaneurismas</u>: Descritos originalmente por Charcot and Bouchard en 1868. Habitualmente entre 300-1100  $\mu$ m de diámetro, aparecen en los puntos de bifurcación vascular. La pared de estos microaneurismas carece de tejido muscular o elástico y puede presentar necrosis fibrinoide. En ocasiones se pueden encontrar trombos en la parte interna del vaso, así como eritrocitos y macrófagos cargados con hemosiderina rodeando al microaneurisma por su parte externa, un hallazgo que sugiere fenómenos de extravasación vascular.

Por otra parte, independientemente de la patología vascular, los marcadores radiológicos de la ECPV pueden traducir cada uno de ellos un diferente sustrato anatomopatológico. Estudios que correlacionan RM *ex vivo* con datos anatomopatológicos han descrito la correlación de varios marcadores de neuroimagen con la patología subyacente. En las WMH se observa pérdida de mielina, axones y

oligodendrocitos, así como astrocitos y macrófagos reactivos, y dilatación de los espacios perivasculares, mientras que los cambios vasculares más prominentes son las presencia de arterioloesclerosis y fibrohialinosis. Los infartos lacunares se muestran como cavidades quísticas con un borde en el que se encuentran astrocitos reactivos, mientras que los espacios perivasculares radiológicos corresponden a espacios anormalmente ensanchados que rodean los vasos sanguíneos. El sustrato patológico de los microsangrados parece que puede depender de la etiología subyacente. Aquellos presentes en el córtex corresponden casi exclusivamente a pequeñas hemorragias mientras que los presentes en el territorio más profundo pueden tener diferentes orígenes. El depósito de material sanguíneo pudiera deberse no solo a la ruptura de vasos sanguíneos sino también a la transformación hemorrágica de lesiones isquémicas. En fases más agudas el microsangrado puede corresponder a únicamente a eritrocitos extravasados de un vaso sanguíneo, mientras que en fases más avanzadas corresponden a macrófagos cargados con hemosiderina tras del procesamiento de la hemoglobina (34)

La figura 2 muestra de forma esquemática la relación entre el calibre y localización de los vasos afectados por la ECPV y la patología subyacente.

Figura 2. Relación entre localización y diámetro de los vasos de pequeño calibre y patología subyacentes en las formas más frecuentes de ECPV. Imagen original de: The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. Charidimou A y col, Int J Stroke. 2016 (35)



#### 1.2.5. FISIOPATOLOGÍA

La microcirculación cerebral se engloba dentro del concepto de la unidad neurovascular, que representa la unidad funcional mínima del cerebro y se encuentra formada por neuronas, células endoteliales, astrocitos, pericitos y células musculares lisas (36). En la fisiopatología de la ECPV se han propuesto diferentes mecanismos potencialmente implicados que pueden estar interrelacionados. Entre ellos se enumeran procesos de inflamación, estrés oxidativo, disfunción endotelial, hipoperfusión cerebral y disfunción de la barrera hematoencefálica (BHE) (37)

#### A) Inflamación

Aunque el cerebro siempre se ha considerado como un órgano inmunoprivilegiado, las células endoteliales de la BHE pueden detectar patógenos y desencadenar respuestas inflamatorias orquestadas por la microglía. En pacientes con deterioro cognitivo leve asociado a patología amiloide y pacientes en fases iniciales de la enfermedad de Alzheimer se ha observado mediante estudios de PET que el marcaje para [<sup>11</sup>C]PK11195, un receptor de benzodiazepinas presente en las células microgliales activadas, se asoció de forma significativa con la presencia de marcadores radiológicos de ECPV como microsangrados o WMH. De hecho, la asociación fue más importante en el caso de marcadores asociados con daño hipertensivo, como la presencia de microsangrados profundos. (38)

Sin embargo, dado su fácil accesibilidad, tenemos más datos sobre la asociación de la ECPV y procesos inflamatorios a partir del análisis de muestras sanguíneas. En este sentido, un metaanálisis de 42 estudios publicado en 2013 que analizaba marcadores de inflamación, coagulación y disfunción endotelial en un total de 4816 pacientes con ictus isquémico describía que la proteína C reactiva, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la intereleucina 6 (IL-6) se encontraban elevados en pacientes que habían sufrido un infarto lacunar comparado con pacientes que no habían tenido un ictus, aunque esas diferencias eran menos claras cuando eran comparados con pacientes que habían sufrido un ictus no lacunar (39). Un posterior metaanálisis de 82 estudios publicado en 2019

muestra datos no concluyentes para la mayoría de los marcadores de neuroimagen de ECPV, aunque sugiere que marcadores inflamatorios vasculares como la homocisteína y moléculas de adhesión leucocitaria (ICAM-1, VCAM-1, selectinas) se asocian con la ECPV, especialmente de tipo hipertensivo (40). Por otra, parte estudios longitudinales nos sugieren que un estado proinflamatorio en edades medias de la vida se asocia con progresión en las lesiones de sustancia blanca. Esto nos lo muestra un análisis del estudio ARIC en el que la proteína C reactiva medida en 1532 participantes entre 45 y 65 años se asociaba con progresión de las lesiones de sustancia blanca dos décadas después. Esto era espacialmente marcado en los pacientes con valores de PCR elevado de forma estable durante el periodo de seguimiento y aquellos con un rápido ascenso tras la valoración inicial (41).

En base a estos hallazgos, se está evaluando el papel de fármacos antiinflamatorios en tratamiento de la ECPV, como la minociclina. Esta es una molécula con propiedades antiinflamatorias, entre ellas la inhibición de metaloproteasas, y que ha mostrado resultados prometedores en ratones. Sin embargo, por ahora en humanos no ha demostrado ser capaz de reducir la captación de [<sup>11</sup>C]PK11195 a nivel cerebral (42).

#### B) Estrés oxidativo.

El estrés oxidativo es causado por un aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS, del inglés *reactive oxigen species*) en relación una sobreproducción de oxidantes o incorrecta función de enzimas antioxidantes. Las ROS son un amplio grupo de sustancias, que incluyen por ejemplo el anión superóxido, el peróxido de hidrogeno, y el ozono, y se cree que pueden tener un factor patogénico en la ECPV por su acción sobre el endotelio. Los factores de riesgo vascular tradicionales como la hipertensión arterial, colesterol LDL, diabetes, y consumo de tabaco se han asociado a un aumento del estrés oxidativo. La acción de las ROS sobre el endotelio puede ocasionar un aumento de moléculas de adhesión y el depósito de leucocitos sobre la superficie endotelial, así como ocasionar disfunción del óxido nítrico (NO) sintasa, con la consiguiente reducción en la producción de NO, una molécula con un papel importante en regular el tono vascular. (43)

#### C) Disfunción endotelial.

Las células endoteliales tienen un papel crucial en el control de diferentes aspectos de la función vascular, como la regulación del tono vascular, regulación de fibrinolisis y coagulación, inflamación y angiogénesis. El endotelio de la microcirculación cerebral forma parte de la BHE, y su funcionamiento deficiente puede contribuir al desarrollo de hipoperfusión cerebral así como alterar la permeabilidad de la BHE (44). La disfunción endotelial se puede ver reflejada en todas las funciones atribuidas al endotelio, y de estar manera se ha descrito que pacientes que han sufrido un ictus lacunar pueden presentar niveles elevados de moléculas de adhesión como ICAM-1 y moléculas que intervienen en la cascada coagulación como la trombomodulina cuando son comparados con controles. (45)

Sin embargo, cuando nos referimos a la disfunción endotelial, la mayoría de las veces nos referimos a la incapacidad del endotelio para regular el tono vascular. Las células endoteliales regulan el tono vascular gracias a un equilibrio entre sustancias vasodilatadoras como NO, protaciclinas, y sustancias vasoconstrictoras como la endotelina-1 (33). El NO liberado por las células endoteliales actúa sobre las células musculares lisas causando su relajación y consiguiente dilatación vascular en un proceso mediado por GMP cíclico. El NO es producido en las células endoteliales a partir de Larginina por medio de la actividad de la NO sintasa. El daño endotelial puede conducir por ello a una menor síntesis y liberación de NO que ocasiona una vasoconstricción secundaria (46). En este sentido, se ha observado que pacientes con WMH, presentan una menor vasodilatación arterial tras el restablecimiento del flujo sanguíneo después de un periodo de isquemia. Este es un proceso mediado por el endotelio en el cual el grado de vasodilatación obtenido se asoció con la extensión de las WMH, de modo que en aquellos pacientes con mayor afectación de sustancia blanca presentaban un menor grado de vasodilatación (47). En la misma línea, estudios de RM han mostrado que en pacientes con ECPV la vasodilatación cerebral es menor en pacientes con áreas más extensas de WMH, más microsangrados y más lesiones lacunares (48)

Este papel potencial de la disfunción endotelial en la ECPV ha conducido a buscar opciones terapéuticas con el empleo de sustancias con propiedades vasodilatadoras,

tal como se ha realizado en el ensayo LACI-2, donde se ha evaluado la actividad del mononitrato de isosorbide y el cilostazol (49). Pendiente de un estudio en fase 3, este estudio sugiere que el empleo de mononitrato de isosorbide y el cilostazol pudieran prevenir deterioro cognitivo e ictus recurrente en pacientes que habían sufrido un ictus lacunar (49).

#### D) Hipoperfusión cerebral

La hipoperfusión cerebral es uno de los mecanismos clásicamente asociados a la ECPV, especialmente con las WMH. Se especula que el daño vascular presente en la ECPV ocasiona un estado de hipoperfusión crónica que precede al desarrollo de las lesiones parenquimatosas características de la ECPV. Sin embargo, todavía no se ha podido demostrar si la asociación entre ECPV e hipoperfusión es causa o consecuencia. Numerosos estudios han mostrado una asociación transversal entre una reducción en el flujo sanguíneo cerebral con la extensión de las WMH. También se ha observado que las zonas de WMH presentan un menor flujo sanguíneo cerebral que aquellas zonas con sustancia blanca aparentemente normal, aunque en otros trabajos no se ha encontrado asociación con la puntuación global de daño microvascular (50,51). Los estudios longitudinales han mostrado datos discordantes, y en general los estudios que han incluido un mayor número de pacientes no han logrado demostrar una asociación entre el flujo sanguíneo cerebral basal y la progresión de las WMH, si bien algunos estudios con números menores de pacientes han descrito asociaciones. Es posible además que las PVWMH tengan un diferente sustrato fisiopatológico que las DWMH, y pocos estudios que hayan evaluado la asociación entre flujo sanguíneo cerebral y ECPV han ofrecidos resultados separados para ambas, lo cual puede ser una limitación añadida de estas investigaciones.

#### E) Disfunción de barrera hematoencefálica (BHE).

La BHE es un término utilizado para describir las propiedades únicas de la microvasculatura del SNC. Los vasos sanguíneos del SNC son vasos continuos no fenestrados, pero también contienen una serie de características adicionales que les

permiten regular estrechamente el movimiento de moléculas, iones y células entre la sangre y el SNC. Esta capacidad de barrera altamente restrictiva permite a las células endoteliales de la BHE regular estrechamente la homeostasis del SNC, lo cual es fundamental para permitir una función neuronal adecuada, así como para protegerlo de tóxicos y patógenos. (52,53)

Estructuralmente la BHE está compuesta principalmente por las células endoteliales, las uniones estrechas entre estas, los pericitos y los pies terminales de los astrocitos. La baja permeabilidad de la BHE se atribuye a las uniones entre las células endoteliales y la baja actividad pinocítica de las mismas. Situados en una posición exterior al endotelio se encuentran los pericitos, los cuales junto a las células endoteliales se encuentran englobados por la lámina basal, la cual se encuentra formada fundamentalmente por colágeno tipo IV, laminina, fibronectina y proteoglicanos.



Figura 3. Imagen de los componentes de la barrera hemato-encefálica. Imagen adaptada de: The bloodbrain barrier: structure, regulation, and drug delivery, Wu D y col., Signal Transduct Target Ther. 2023 (54)

La disfunción de la BHE puede provocar desregulación de iones, alteración de la homeostasis de señalización, así como la entrada de células y moléculas inmunitarias en el SNC, procesos que conducen a disfunción y degeneración neuronal. (52) Dicha disfunción, es cada vez más reconocida como un factor clave en el desarrollo temprano de la ECPV.

En estudios de RM con contraste que han evaluado la permeabilidad de la BHE, se sabe que aquellos pacientes que han sufrido un ictus lacunar presentan una disfunción

difusa de la misma en comparación con pacientes que han sufrido un ictus no lacunar (55). El aumento de permeabilidad de BHE se ha asociado con alteración en la microestructura cerebral (56), peor pronóstico funcional después de un ictus (57) y aparición de deterioro cognitivo (55,57–59)

Se propone que el fallo de la BHE podría ser un paso patogénico clave en el comienzo de la ECPV. Se especula que la disfunción de BHE podría ocasionar extravasación de células y proteínas al espacio intersticial, y ocasionar daño axonal y neuronal secundario. En esta línea, la permeabilidad de la BHE se encuentra aumentada en la sustancia blanca de apariencia normal adyacente a WMH y en regiones adyacentes microsangrados y lagunas (60), además de estar relacionada con un aumento del daño microestructural del tejido, generando una especie de zona de penumbra para el desarrollo de estas lesiones (56). Esto sugiere que la disfunción de la BHE es un proceso temprano en el desarrollo de la enfermedad (61,62), si bien no todos los estudios corroboran estos datos (63,64).

Asumiendo que la disfunción de la BHE pueda tener un papel importante en el desarrollo de la ECPV, sería importante conocer que factores pueden contribuir a este fenómeno para poder actuar sobre ellos y modificar el curso natural de la enfermedad. Diversos trabajos han sugerido que la edad, la hipertensión arterial, la presión del pulso y el sodio plasmático podrían ser factores que contribuyeran al aumento de permeabilidad de la BHE (62,65).

E.1. Evaluación de la BHE con RM

La permeabilidad de la BHE puede evaluarse mediante diversos métodos, entre ellos la cuantificación del cociente albumina en LCR y en sangre, técnicas de tomografía por emisión de positrones (PET) y de RM. En cuanto a la RM se pueden emplear técnicas con y sin contraste.

Para el estudio de la BHE sin el empleo de contraste magnético se emplean técnicas de ASL (*arterial spin labelling*). Esta técnica implica el marcaje de las moléculas de agua de la sangre antes de su entrada en el cerebro, a diferencia de las técnicas de RM dinámica potenciadas con contraste (DCE-MRI, *Dynamic contrast-enhanced magnetic*  *resonance imaging),* en las cuales se administra gadolinio para generar cambios de señal al cruzar la BHE. Las técnicas basadas en ASL tienen la ventaja de ser completamente no invasivas y libres de contraste exógeno, si bien las técnicas basadas en administración de contraste son todavía el método de elección y con las que se tiene más experiencia. (66,67)

La DCE-MRI adquiere una serie de imágenes ponderadas en secuencias T1 a lo largo del tiempo tras la administración de gadolinio a través de una vena periférica y es actualmente la única técnica de imagen disponible que permite una evaluación directa de la permeabilidad de la BHE (67). En situaciones en las que la BHE está alterada, el gadolinio se extravasa desde los vasos sanguíneos al tejido cerebral, lo que provoca un aumento en la intensidad de la señal de RM en dicho tejido (63). De esta manera, las propiedades cinéticas de la captación y eliminación del agente de contraste pueden utilizarse para calcular varios parámetros de la DCE-MRI que permiten calcular el grado de permeabilidad de la BHE (68,69).

Estos parámetros pueden cuantificarse ajustando las curvas temporales de concentración del agente de contraste en sangre y en el tejido a un modelo farmacocinético que describe el transporte del agente de contraste a través de la BHE. (63,70) Para ello se ha descrito diversos modelos farmacocinéticos que describen en intercambio entre el plasma sanguíneo y el espacio intersticial extravascular.

Los parámetros principales de estos modelos son:

- Fracción de volumen plasmático (*Vp*): representa la proporción de volumen de un tejido que está compuesto por plasma.
- Fracción de volumen intersticial (Ve): proporción del volumen total del tejido que está ocupado por el espacio extracelular e intersticial, donde el medio de contraste puede difundirse y perfundir.
- Flujo plasmático (Fp): volumen de sangre que circula en un determinado período de tiempo. Generalmente, se mide en mililitros de sangre por 100 gramos de tejido cerebral por minuto (ml/100g/min)

- Producto permeabilidad superficie (PS): mide el ritmo al que el contraste pasa del espacio intravascular al espacio extracelular por unidad de volumen de tejido y concentración plasmática.
- K<sup>trans</sup>: Otro parámetro que a veces se puede usar de forma intercambiable al PS es el parámetro K<sup>trans</sup>, que representa la extravasación por unidad de volumen de tejido y por concentración del agente de contraste en plasma arterial

El intercambio entre el Vp y el Ve viene determinado por el flujo plasmático (Fp) y el producto PS. En el modelo clásico de Totfs se considera que el volumen plasmático es prácticamente negligible, por lo que es un buen modelo para tejidos pobremente vascularizados. Posteriormente Tofts extendió su modelo a tejido altamente perfundidos, asumiendo un flujo bidireccional, mientras que el modelo de Patlak, describe también un tejido altamente perfundido, pero considera un transporte unidireccional desde el plasma al espacio intersticial extravascular, considerando negligible es sentido contrario (Figura 4). Esta situación es la que se observa en la ECPV, en la que el aumento de permeabilidad de la BHE es sutil. En ambos modelos donde la transferencia de contraste es determinada principalmente por la permeabilidad y la superficie capilar, se puede aproximar que en termino generales  $PS \approx K^{trans}$ . Ambos son los parámetros recomendados para describir la permeabilidad de la BHE en la ECPV y son expresados en min<sup>-1</sup>. (71)



Figura 4. Modelos farmacocinéticos: (a) modelo extendido de Tofts, (b) modelo de Patlak. *KTrans*, constante de transferencia de volumen; *ve*, fracción del volumen del espacio extracelular extravascular; *vp*, fracción del volumen del plasma sanguíneo. Extraído de: "Oh SS y col" (72)

## 1.3. Presión arterial central y rigidez arterial

#### 1.3.1. PRESIÓN ARTERIAL CENTRAL

El cerebro, el corazón y los riñones, órganos diana de la hipertensión arterial (HTA), están más expuestos a la presión arterial (PA) presente en la aorta dada su ubicación anatómica. La medida de la PA aórtica, también llamada presión arterial central, ofrece valores más bajos que la PA braquial. Esto se debe a un fenómeno de amplificación que tiene lugar mientras que la onda del pulso viaja a lo largo de la aorta y llega a las arterias musculares más distales y rígidas. Esta onda de pulso se refleja parcialmente en las bifurcaciones arteriales, provocando una reducción de la cantidad de energía que se transmite a lechos vasculares distales. La onda reflejada se añade a la onda de pulso entrando en la aorta proximal. En un lecho vascular normal, la onda reflejada llega a la aorta al final de la diástole, contribuyendo a la presión aórtica diastólica, mientras que en un vascular más rígido, la onda del pulso progresa más rápidamente y la onda reflejada se añade a la parte sistólica de la onda del pulso, ocasionando un aumento de la presión arterial sistólica en la aorta proximal (73).

La discrepancia entre la PA central y la PA braquial, podría ser usada para definir diferentes fenotipos de hipertensión. Basándose en las guías 2018 de la European Society of Hypertension ESH) y de la European Society of Cardiology (ESC), la HTA braquial se define como una PA sistólica (PAS)  $\geq$  140 mmHg o una PA diastólica (PAD)  $\geq$  90 mmHg , mientras que los criterios para definir HTA central serían una PAS central  $\geq$  130 mmHg o una PAD central  $\geq$  90 mmHg (74).

La estructura y función de los vasos del sistema arterial varían significativamente dependiendo de la región del cuerpo en la que se encuentren. En la aorta, el componente predominante es la elastina, la cual cumple la función principal de amortiguar la presión de la onda del pulso y facilitar la conducción de la sangre desde el corazón hacia los tejidos mientras que, en las arterias medianas, el músculo es el componente predominante y su función principal es la conducción de la sangre. Las arteriolas, que se caracterizan también por un predominio de tejido muscular, desempeñan una función crucial en la modulación de la resistencia arterial frente al flujo sanguíneo. Por otro lado, en los capilares, donde predomina el endotelio, es donde se lleva a cabo el intercambio de oxígeno y nutrientes. Estas propiedades viscoelásticas del árbol arterial son las que permiten que la propagación de la onda de presión generada por la contracción del ventrículo izquierdo se vaya adaptando a medida que discurre por el organismo.

Aunque diversos estudios han mostrado superioridad de la PA central respecto a la PA braquial (75–78) como predictor de enfermedad cardiovascular, los resultados de otros estudios han sido inconsistentes o contradictorios (79–81).

Los resultados publicados, entre ellos los de nuestro grupo, también son contradictorios en lo que respecta al valor de la PA central con relación a la braquial en su asociación con órganos diana, especialmente corazón y riñón, los órganos más ampliamente evaluados (82–87) Datos recientes procedentes de la cohorte de UK Biobank, han observado que la elevación de la PA central en sujetos en la edad media de la vida estaría asociada a un aumento de los eventos cardiovasculares, mientras que, en ancianos, esta superioridad de la PA central respecto a la braquial, no se observa (88).

#### 1.3.2. RIGIDEZ ARTERIAL

Aunque durante mucho tiempo se consideraba que la rigidez arterial era una consecuencia inevitable del envejecimiento, siendo subestimada, se ha observado que su progresión está incluida por el control de la HTA y de otros factores de riesgo vascular. La rigidez arterial aumenta con el envejecimiento debido a un reemplazo progresivo en la pared arterial de fibras elásticas por fibras de colágeno, por lo que se produce una reducción de la elasticidad y de la distensibilidad de las arterias. Microscópicamente se produce una pérdida de la lámina elástica interna, fragmentación de las fibras de elastina, depósito de colágeno, y engrosamiento de la media, con fibrosis y calcificación (89).

Dicho proceso se aceleraría en presencia de otros factores de riesgo vascular, especialmente si no son controlados (90). Un metaanálisis de los datos publicados hasta 2010 (91) mostró que la rigidez arterial era un fuerte predictor de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad de cualquier causa. Este valor predictivo era aún mayor en los sujetos que ya tenían a nivel basal un aumento de la rigidez arterial. Publicaciones posteriores más recientes han confirmado la asociación de la rigidez arterial con eventos cardiovasculares (92–94). Por lo tanto, aunque la rigidez arterial está fuertemente asociada con la edad, su incremento se asocia a un envejecimiento vascular precoz.

La rigidez arterial se puede modificar por causas estructurales y dinámicas. El componente estructural de la rigidez arterial se refiere a las fibras de colágeno y elastina presentes en la capa media de las arterias, mientras que el componente dinámico está influenciado por el tono de las células musculares lisas, que a su vez depende, en parte, de las sustancias vasoactivas liberadas por el endotelio.

La pared arterial está compuesta por tres capas: la íntima (capa interna), la media (capa intermedia) y la adventicia (capa externa). La capa media está compuesta principalmente por células musculares lisas y elastina. Con el tiempo se pueden producir diferentes cambios, como fragmentación de la elastina, aumento del colágeno tipo III, calcificación arterial y la glicación de las proteínas de la matriz, lo que conduce al endurecimiento de las arterias. La distensibilidad de una arteria sana a presiones fisiológicas se produce gracias a la distensibilidad intrínseca de la elastina y las fibras de colágeno del vaso. A medida que los niveles de PA aumentan, las fibras de colágeno se incorporan progresivamente, lo que explica la marcada no linealidad en la respuesta mecánica de la arteria cuando se expone a presiones cada vez mayores, con un endurecimiento progresivo de la arteria. La elastina, componente clave de la pared arterial, tiene una vida media de aproximadamente 40 a 50 años. Con el paso del tiempo, las grandes arterias tienden a perder su componente de elastina, por lo que, la propia edad conduce a una mayor carga sobre el colágeno, que es más rígido. Estos cambios resultan en una disminución de la capacidad de las grandes arterias para expandirse y aumentar el flujo sanguíneo durante la diástole.

#### 1.3.3. FORMAS DE MEDIDA DE LA RIGIDEZ ARTERIAL

La evaluación del pulso arterial ha sido siempre una parte crucial del examen clínico, reconociéndose desde la antigüedad que los cambios en su carácter son indicadores de enfermedad (94). A continuación, vamos a describir los distintos métodos que pueden ser usados para medir la rigidez arterial:

Presión del pulso (PP): también llamada presión diferencial, pues se trata de la diferencia entre la presión arterial sistólica y la diastólica. Es una manera indirecta de medir la rigidez arterial. Aunque es la manera más fácil de medir la rigidez arterial, no tiene en cuenta el fenómeno de amplificación de la onda de presión aórtica que tiene lugar a nivel periférico. Por ello, su medición aislada no es una manera óptima de medición. No obstante, diversos estudios poblacionales llevados a cabo en sujetos de edad media y ancianos han observado que el incremento de la presión del pulso o presión arterial diferencial representa un factor de riesgo independiente de padecer enfermedad cardiovascular. Darne y col (95) proporcionaron la primera evidencia epidemiológica acerca de la importancia de la presión del pulso en la valoración del riesgo cardiovascular. Posteriormente, otros estudios han corroborado el papel del incremento de la presión del pulso como factor de riesgo independiente eventos cardiovasculares (96,97) y de mortalidad (98).

En las guías 2018 de la European Society of Hypertension y de la European Society of Cardiology (74), consideran que un aumento de la PP  $\geq$ 60 mm Hg, como signo indirecto de rigidez arterial, añadiría valor predictivo a las tablas de riesgo (99,100).

Medida de la velocidad de la onda del pulso (VOP): Se trata de la velocidad o rapidez con la que la onda de presión generada por el ventrículo izquierdo se transmite desde la aorta a todo el eje aortoilíaco. La VOP es proporcional a la rigidez arterial e inversamente proporcional a la distensiblidad arterial. En la práctica clínica, la VOP se calcula más comúnmente como VOP =  $\Delta L/\Delta T$ , donde  $\Delta L$  es la distancia entre dos sitios y  $\Delta T$  es el tiempo que tarda el pulso arterial en viajar desde el sitio de medición proximal al distal. Dado que la aorta es el vaso principal, la VOP aórtica probablemente represente la medición más precisa (91).



Figura 5. A. Relación típica entre la presión intraarterial y el área de la luz del vaso, cuando se varía la presión en un rango suficientemente amplio. La distensibilidad del área (línea roja) es la pendiente de la

relación presión-área, que se puede calcular a cualquier nivel de presión. A baja presión, la carga la soporta principalmente la elastina y la arteria tiene una alta distensibilidad. A medida que aumenta la presión, la carga se desplaza progresivamente hacia fibras de colágeno más rígidas, lo que conduce a una distensibilidad funcionalmente menor. El tono del músculo liso vascular también afecta la distensibilidad, en particular en los segmentos aórticos distales y en las arterias de tamaño intermedio. La normalización de la distensibilidad del área con respecto al radio local produce el coeficiente de distensibilidad. (B) Para un tubo homogéneo, el coeficiente de distensibilidad (Dist coeff) está vinculado teóricamente a la VOP, a través de la ecuación de Bramwell-Hill (donde r es la densidad de la sangre) de manera inversa, no lineal, un aumento en la VOP por un factor de 2 (que es aproximadamente el cambio observado en humanos desde la edad de 20 a la edad de 70) implica una disminución en la distensibilidad por un factor de 4. Una formulación alternativa es la ecuación de Moens-Korteweg, que vincula la VOP a la rigidez del material de la pared (módulo elástico incremental, Einc), el espesor de la pared (h) y el diámetro de la luz vascular(D).

Tomada de Chirinos JA y col. J Am Coll Cardiol 2019; 74:1237-63 (92)

Actualmente el método no invasivo de referencia es la VOP carótida-femoral. Primero, la onda de pulso arterial se registra a través de un tonómetro aplicado en la superficie de la piel a nivel carotideo y femoral, de forma secuencial. El retraso temporal entre las ondas carotídeas y femorales se calcula comparando las dos grabaciones en relación con un punto fijo del ciclo cardíaco, como la onda R del complejo QRS de un electrocardiograma registrado durante todo el procedimiento (101). La distancia entre los puntos de grabación debe medirse. El tiempo de tránsito se mide generalmente como el tiempo entre el inicio del golpe ascendente de la onda de pulso en los dos puntos de medición. La rapidez de la transmisión de la onda de presión se incrementa en los vasos más rígidos.

Datos procedentes del estudio de Framingham (102), que han valorado en la misma población la presión del pulso y la VOP carotidofemoral, han mostrado que existe una interacción entre ambos parámetros, y la PP podría modificar los efectos del aumento de la VOP en el riesgo de eventos cardiovasculares. Tras un seguimiento medio de 15 años (103) se observó una asociación con un incremento de enfermedad cardiovascular (HR 1,20: ICV 95% 1,06-136), de enfermedad coronaria (HR 1,37; IC 95% 1,13-1,65), de ictus (HR 1,24; IC 95% 1,00.1,53) y de mortalidad total (HR 1,29; IC 95% 1,17-1,43). Un metaanálisis publicado hace unos años (104) mostró que las VOP permite reclasificar el riesgo cardiovascular (13% a los 10 años en los sujetos de riesgo intermedio). La reciente guía 2023 de la European Society of Hypertension (105), ha incluido entre los criterios de afectación de órganos diana mediados por la HTA, una PP  $\geq$ 60 mm Hg en > 60 años, o una VOP carotidofemoral > 10 m/s en sujetos de 50-60 años.

Aunque la medida no invasiva de la VOP carotidofemoral sigue siendo el referente estándar, en los últimos años se han introducido otras formas de media no invasivas que permiten medir la VOP durante la monitorización de la presión arterial durante 24 horas (MAPA), como el Mobil-O-Graph (106), utilizado por nuestro grupo (ver figura 6).



Figura 6. Representación gráfica de los dispositivos actualmente disponibles para la medición de la velocidad de la onda de pulso. Tomada de Milan A y col. J Hypertens 2019; 37:1547-57 (106)

Rodilla y col (107), ha mostrado en un estudio llevado a cabo en 923 participantes (570 mujeres y 353 hombres), entre los cuales un 13,1% menores de 40 años y un 19,8% mayores de 65 años, que la estimación de la la VOP con un dispositivo Agedio (IEM GmbH, Stolbergm Germany) tensiómetro semiautomático con un software validad por la European Society of Hypertension, que un 18,1% se detectaba daño arterial, y que podría mejorar la estimación del riesgo que no proporcionan las tablas SCORE.

Dados los avances tecnológicos actuales y la potencial proliferación de nuevos dispositivos, un grupo de expertos ha publicado un reciente documento sobre las recomendaciones para la validación de dispositivos para la medición de la VOP (108).

Otras formas de medida de la rigidez arterial:

- Análisis de la morfología de la onda del pulso: La onda de presión del pulso está formada por la combinación de la onda incidente, creada por el ventrículo izquierdo en la sístole y otra onda que se refleja en las ramas de bifurcaciones arteriales, que vuelve desde la periferia. La técnica de aplanamiento por tonometría, de la que se hablará posteriormente, detecta esta onda de presión de pulso utilizando métodos de manometría. A través de la tonometría, esta onda se digitaliza, de forma que se puede visualizar en un ordenador, permitiendo no solo ver y registrar la forma de la onda periférica sino también calcular la presión central aórtica a través de la onda de presión de pulso carotidea o radial, mediante ecuaciones matemáticas de transferencia de función que se derivan de los datos recogidos en múltiples estudios donde se ha medido a la vez la onda periférica y en aorta ascendente mediante métodos invasivos. Un reciente metaanálisis (79) ha mostrado que los distintos componentes de la onda del pulso tendrían un valor predictivo de riesgo vascular. Los registros de la onda del pulso también se pueden realizar utilizando ultrasonografía Doppler o resonancia magnética (RM), aunque estos métodos son mucho menos comunes.

- Índice de aumentación sistólico (Aix): se calcula como la presión de aumento dividida por la presión de pulso multiplicada por 100 (al tratarse de un porcentaje). La presión de aumento es la medida de la contribución que hace la reflexión de la onda a la presión arterial sistólica. En otras palabras, el porcentaje de la presión del pulso aórtico que es atribuido a la onda reflejada (109).



#### Velocidad de la onda del pulso y Augmentation Index

Adaptada de Yannoutsous A et al. Curr Pharmac Design 2016;21:719-729

Figura 7. Forma de la onda de la presión arterial. Índice de aumento (AIx): relación entre la altura del pico de presión por encima del punto de inflexión, que indica el momento de la llegada (regreso) de la onda y la presión del pulso (PP). Tomada de Yannoutsus A y col. Curr Pharmac Design 2016 (110)

El índice de aumento se calcula mediante tonometría de aplanamiento sobre la arteria radial derecha o la arteria carótida, con el sujeto en posición supina. Con un aumento en la rigidez, hay una propagación más rápida de la onda de pulso hacia adelante, así como una onda reflejada más rápida. Es una estimación indirecta fácilmente disponible de la rigidez arterial. Puede ser medido mediante diversas técnicas. Un estudio que ha comparado distintos métodos observó que el dispositivo Mobil-O-Graph, utilizado en nuestro estudio mostró el acuerdo más alto con el sistema Complior (111).

 - Índice ambulatorio de rigidez arterial o AASI (del inglés, Ambulatory Arterial Stiffness Index): calculado como uno menos la pendiente de la regresión lineal entre las mediciones de PA ambulatorias durante 24 horas. Es una nueva medida de la variabilidad de la PA y de rigidez arterial. Un reciente metaanálisis

De 13 estudios, incluyendo 28.855 pacientes adultos, seguidos durante 2,2 a 15,2 años, mostró que un incremento en el AASI se asoció a un aumento de la mortalidad total, eventos cardiovasculares mayores e ictus (112).

- Índice vascular cardio-tobillo (CAVI) (113): es fácil de medir y altamente reproducible. Las principales ventajas de CAVI incluyen la independencia de la PA en el momento de la medición, y la inclusión de la aorta ascendente en el área de medición, por lo que la función arterial podría tener una relación más estrecha con la función cardíaca, y, por otra parte, la relativa simplicidad de la prueba y su bajo costo.

#### 1.3.4. RIGIDEZ ARTERIAL Y AFECTACIÓN DE ÓRGANOS DIANA

La relación entre rigidez arterial y enfermedades cardíacas y renales es bien conocida (114). En el corazón, se asocia con la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica y aumento del volumen auricular izquierdo. El péptido natriurético cerebral (NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide ), una hormona cardiaca liberada de los miocitos por la tensión de la pared, también se encuentra aumentada en sujetos con rigidez arterial. A nivel renal presenta una clara asociación con un aumento de excreción de albumina en la orina, un marcador de afectación microvascular sistémica que se ha asociado con un mayor riesgo de ictus.

Sin embargo, su relación con la enfermedad cerebrovascular, especialmente la enfermedad de pequeños vasos cerebrales es menos conocida (114,115). Como se ha mencionado anteriormente, la hipertensión arterial es el factor de riesgo modificable más importante para prevenir el ictus, y está fuertemente asociada con el desarrollo de la ECVP, a través de alteraciones estructurales y funcionales, secundarias a la elevación crónica de la PA (116,117).

El papel que podría jugar la rigidez arterial, de forma independiente a la elevación de la PA sobre la circulación cerebral y sobre la enfermedad cerebrovascular es menos conocido, pero en los últimos años, y con el avance en las técnicas de neuroimagen, se ha observado que un aumento de la rigidez arterial se asocia a un menor flujo sanguíneo cerebral regional y que una mayor reactividad cerebrovascular (117). También se ha observado su asolación con cambios estructurales cerebrales (118) un mayor desarrollo de lesiones de la sustancia blanca (119), microsangrados cerebrales (120), y otros marcadores de ECVP (121,122) sí como a una peor supervivencia a largo plazo después de sufrir un ictus isquémico, (123). El mecanismo propuesto es que en un tejido
altamente vascularizado y con baja resistencia vascular como el cerebral, la rigidez arterial facilitaría una mayor transmisión de la energía mecánica de la onda del pulso a la microcirculación.

# 1.3.5. RIGIDEZ ARTERIAL Y FÁRMACOS

Algunos estudios han demostrado que la reducción de la rigidez arterial está asociada con una mejora en la supervivencia de pacientes con HTA y otras enfermedades asociadas. Existe interés en la investigación de la rigidez arterial como meta terapéutica para prevenir o tratar la enfermedad cardiovascular. La HTA es un factor claramente asociado a la rigidez arterial, y a la enfermedad cerebrovascular, y diversos estudios se han centrado en el papel que los actuales fármacos antihipertensivos, pues, aunque todos reducen la PA braquial, algunos de ellos son más efectivos en la reducción de la PA central (123).

El estudio "Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm" (ASCOT-BPLA) (124) comparó los efectos del tratamiento con  $\beta$ -bloqueadores y diuréticos versus antagonistas del calcio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) sobre el riesgo de desarrollar infarto de miocardio no fatal y enfermedad coronaria fatal en 19,257 pacientes con hipertensión arterial y al menos tres factores de riesgo cardiovascular adicionales. Los pacientes recibieron amlodipino con perindopril o atenolol con bendroflumetiazida. El estudio fue detenido prematuramente después de aproximadamente 5.5 años de seguimiento y mostró que el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares fue menor en el grupo de tratamiento con amlodipino y perindopril en comparación con el tratamiento con atenolol y bendroflumetiazida. Un análisis de los factores que contribuyeron a los resultados clínicos diferenciales sugirió que los factores de riesgo convencionales y las diferencias en la presión arterial braquial no explicarían completamente los mejores resultados cardiovasculares observados en el grupo de tratamiento con antagonistas del calcio e IECAs. Esta pregunta fue abordada más a fondo en el estudio "Conduit Artery Function Evaluation" (CAFE) (125) que fue un subestudio del ASCOT-BPLA. Su objetivo era evaluar

si existían diferencias en la PA central entre dos estrategias terapéuticas antihipertensivas: atenolol más bendroflumetiazida versus amlodipino más perindopril, que tenían los mismos objetivos de PA. El estudio incluyó a 2,199 pacientes hipertensos con una edad media de 63 años y un alto perfil de riesgo, definido por HTA grado II no tratada, o HTA grado I con tratamiento antihipertensivo, acompañada de al menos tres factores de riesgo cardiovascular adicionales. La PA central se midió utilizando registros de análisis de onda del pulso mediante tonometría de aplanamiento, y en algunos pacientes también se determinó la VOP con la misma técnica. Aunque no hubo diferencias significativas en las cifras PA sistólica a lo largo del estudio, se observó que la PA sistólica central aórtica fue considerablemente menor en el grupo tratado con la combinación de amlodipino más perindopril. También se encontró una disminución en la PP aórtica en este grupo. Estas diferencias podrían explicarse por el efecto de los bloqueadores beta en la prolongación del tiempo de eyección sistólica, lo que conlleva una mayor carga de presión sobre el ventrículo izquierdo. Además, tanto la PP aórtica como la VOP estuvieron significativamente asociadas con la aparición de eventos clínicos, incluso después de ajustar por otros factores de riesgo cardiovascular. Un estudio posterior, (aunque con una n relativamente pequeña de 207 pacientes con HTA) ha confirmado la superioridad de los ARA2 (olmesartán) en combinación con antagonistas del calcio en la reducción de la PA central y de la rigidez arterial la PA central respecto al grupo tratado con olmesartán y diurético (126). En un ensayo clínico en sujetos con HTA ligera o moderada, tratados con antagonistas del calcio (amlodipino o lacidipino) durante 20 semanas, también se observó una mejoría de la rigidez arterial, evaluada mediante la VOP (127).

En contraste con estos resultados, el estudio MESA (Estudio Multiétnico de Aterosclerosis), publicado en 2017, (128) investigó la asociación entre el uso de diferentes clases de fármacos antihipertensivos (ARA2) beta-bloqueantes y antagonistas del calcio) con la progresión de la rigidez arterial en 1206 participantes con un diagnóstico existente de HTA al inicio del estudio. Se evaluó el uso de diferentes fármacos antihipertensivos y la PA de pacientes en cinco momentos durante el seguimiento. A lo largo de casi una década de seguimiento, no se identificaron asociaciones estadísticamente significativas entre ninguna clase específica de fármaco

antihipertensivo y la progresión de la rigidez de la arteria carótida; sin embargo, el control de la PA estuvo asociado con la desaceleración de la rigidez arterial.

En resumen, la ECPV es una patología muy prevalente en nuestra sociedad, cuyo comienzo, desarrollo y manejo, viene de la mano de la hemodinámica de todo el organismo, y está especialmente influenciada por la cerebral. Diferentes técnicas se han desarrollado para la medición de dicha hemodinámica, y se han llevado a cabo estudios poblaciones para ver la influencia farmacológica sobre su progresión. Para poder avanzar en este tema en la práctica clínica, se precisaría mayo número de estudios longitudinales, así como crear una serie de criterios previamente establecidos para poder comparar los distintos resultados.

# 2. HIPÓTESIS

# Trabajo 1

 El péptido natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) se asocia con la presencia y extensión de la enfermedad cerebral de pequeño vaso de forma independiente de parámetros de función cardiaca.

# Trabajo 2

 En pacientes que han sufrido un infarto lacunar reciente sintomático, una mayor rigidez arterial se asocia con la aparición de nuevas lesiones lacunares y/o microsangrados durante los 2 años posteriores.

# Trabajo 3

• La rigidez arterial se asocia con un aumento de permeabilidad de la barrera hematoencefálica en pacientes con enfermedad cerebral de pequeño vaso.

# 3. OBJETIVOS

# Trabajo 1

• Estudiar la asociación entre el NT-proBNP y los diferentes marcadores de neuroimagen de la enfermedad cerebral de pequeño vaso.

• Determinar si esa asociación es independiente de la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica y volumen de aurícula izquierda.

# Trabajo 2

• Determinar si la velocidad de la onda del pulso y la presión arterial central medidos de forma no invasiva, mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial, se asocian con el desarrollo de nuevas lesiones lacunares o microsangrados en los 2 años siguientes a un infarto lacunar reciente sintomático.

• Describir qué otras variables clínicas y radiológicas se asocian con el desarrollo de nuevas lesiones lacunares o microsangrados en los 2 años siguientes a un infarto lacunar sintomático.

# Trabajo 3

• Determinar si los valores basales de velocidad de onda del pulso y presión arterial central en pacientes que han sufrido un infarto lacunar reciente se relacionan con el aumento de permeabilidad de la barrera hematoencefálica medida mediante resonancia magnética con contraste.

• Determinar si la evolución en los valores de velocidad de onda del pulso y presión arterial central en los 2 años siguientes a un infarto lacunar reciente sintomático se asocian con la permeabilidad de la barrera hematoencefálica medida mediante resonancia magnética con contraste.

# 4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

# 4.1. Trabajo 1

# NT-PROBNP, CEREBRAL SMALL VESSEL DISEASE AND CARDIAC FUNCTION IN PATIENTS WITH A RECENT LACUNAR INFARCT

Manuel Gómez-Choco, Luis Mena, Maria Àngels Font, Juan José Mengual, Sonia Maria Garcia-Sanchez, Carla Avellaneda, Caterina Montull, Laura Castrillo, Pedro Blanch, Mercè Lleixa, Montserrat Martín-Baranera y Pedro Armario

JOURNAL OF HUMAN HYPERTENSION 37, 62-67 (2023).

DOI: 10.1038/s41371-021-00648-8

Journal Impact Factor 2,7

Peripheral Vascular Diseases 34/96 Cuartil 2 Percentile 65,1

ARTICLE

#### () Check for updates

# NT-proBNP, cerebral small vessel disease and cardiac function in patients with a recent lacunar infarct

Manuel Gómez-Choco 1<sup>4</sup>, Luis Mena<sup>1</sup>, Maria Àngels Font<sup>1,2</sup>, Juan José Mengual<sup>1</sup>, Sonia Maria Garcia-Sanchez<sup>1,2</sup>, Carla Avellaneda<sup>1</sup>, Caterina Montull<sup>2,3</sup>, Laura Castrillo<sup>2,3</sup>, Pedro Blanch<sup>2,4</sup>, Mercè Lleixa<sup>1</sup>, Montserrat Martín-Baranera<sup>2,5,6</sup> and Pedro Armario<sup>2,7,8</sup>

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2021

NT-proBNP is produced from both atria and ventricles and it is increased in patients with cardiac disease. NT-proBNP is also associated with cerebral small vessel disease(cSVD) but there are no studies that had carried out a systematic evaluation of cardiac function in this specific setting. We conducted a prospective observational study in 100 patients within 30 days after a recent lacunar infarct by means of brain MRI, 24 h ambulatory blood pressure monitoring, transthoracic echocardiography, and plasmatic NT-proBNP. Global cSVD burden was quantified using a validated visual score (0 to 4) and dichotomized into 2 groups (0-2 or 3-4). Age (73.8 vs 63.5 years) and NT-proBNP (156 vs 76 pg/ml) were increased in patients with SVD 3-4, while daytime augmentation index normalized for the heart rate of 75 bpm (Alx75) (22.5 vs 25.6%) was decreased. The proportion of patients with left atrial enlargement, left ventricular hypertrophy, or septal *e'* velocity <7 cm/s was not different between both groups. NT-proBNP was increased in patients with left atrial enlargement (126 vs 88 pg/ml). In multivariate analysis, age (OR 1.129 Cl 95% 1.054-1.209), daytime Alx75 (OR 0.91 Cl 95% 0.84-0.987,) and NT-proBNP (OR 1.007 Cl 95% 1.001-1.012,) were independently associated with cSVD score 3-4. In conclusion, as well as in other patients with cSVD we found an association between NT-proBNP and cSVD. This association was independent of cardiac function.

Journal of Human Hypertension; https://doi.org/10.1038/s41371-021-00648-8

#### INTRODUCTION

Cerebral small vessel disease (cSVD) is an important cause of acute stroke in the form of lacunar infarcts. Moreover, white matter hyperintensities (WMH), enlarged perivascular spaces (EPVS), microbleeds (MBs), and chronic lacunes are well-known neuroimaging markers of cSVD [1], and these markers can be included in a single score that reflects global cSVD burden [2].

The N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) has been associated with the presence and severity of cSVD [3, 4]. NTproBNP is released by myocardiocytes in response to wall stress, and it is increased in patients with left ventricular hypertrophy (LVH) and diastolic dysfunction [5]. Left ventricular mass index is a reliable marker of LVH, whereas left atrial volume index, septal e' velocity and *Ele'* ratio are associated with diastolic dysfunction [6]. However, none of the studies that have evaluated the relationship between NT-proBNP and cSVD have performed a systematic cardiac evaluation. We aimed to estimate whether the association between cSVD and NT-proBNP is independent of cardiac function in a cohort of patients with cSVD.

METHODS Patients We evaluated 100 patients within 30 days after a first acute lacunar infarct, defined as a subcortical lesion hyperintense on MRI diffusion-weighted sequences that measures less than 20 mm in its maximum diameter and in the absence of either cardiac or arterial sources of emboli [1]. We excluded also patients with infrequent stroke etiologies such as arterial dissection, genetic disorders, vasculitis, known coagulation or hematological disorders, cancer, or infections. Patients were consecutively included between November 2017 and July 2019 after admission to Hospital Moises Broggi, a primary stroke center sited in Sant Joan Despí, Catalonia, Spain. This hospital attends a population of 422.000 inhabitants. Other exclusion criteria were the following: (1) Premorbid disability defined as a modified Rankin scale (mRS) > 3. (2) Heart failure 2-4 according to the NYHA. (3)End-stage renal failure defined as GFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> or patients in dialysis. (4) Active infection or known inflammatory disease. (5) Life expectancy inferior to 1 year. (6) Dementia. (7) Any contraindication to undergo a brain MRI.

#### Data collection

The following demographic and clinical data were collected: date of birth, gender, height, weight, waist circumference, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, smoking (no smoker, previous smoker, current smoker), premorbid mRS and stroke severity (NIH Stroke Scale). Past history of smoking was defined when the patient had been without smoking for 1 year or more. NT-proBNP was measured between 3 and 7 days after stroke. We performed a sandwich electrochemiluminescence automated immunoassay that uses two monoclonal antibodies with a Cobas e411 analyzer (Roche diagnostics, Germany) following instructions recommended by the manufacturer.

<sup>1</sup>Neurology Department, Complex Hospitalari Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Spain. <sup>2</sup>Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Radiology Department, Complex Hospitalari Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Spain. <sup>4</sup>Cardiology Department, Complex Hospitalari Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Spain. <sup>6</sup>Epidemiology Department, Complex Hospitalari Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Spain. <sup>6</sup>Universitat Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain. <sup>7</sup>Internal Medicine Department, Complex Hospitalari Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Spain. <sup>8</sup>Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain. <sup>16</sup>email: mgchoco@idibell.cat

Received: 24 August 2021 Revised: 23 November 2021 Accepted: 1 December 2021 Published online: 11 January 2022

2

Table 1.	Demographic and clinical characteristics.
	5 1

5 1				
	Total	cSVD 0-2	cSVD 3-4	<i>p</i> value
Ago voors	N = 100 66.0 (11.47)	(n = 66)	(n = 34) 73.8 (7.8)	<0.001
Aye, years	30	31.8	26.5	0.001
Height cm	163 (9.1)	164(0,1)	162 (0)	0.077
Weight ka	79 (15.8)	79(15.3)	78 (17)	0.220
Body mass index	29 (5 1)	29(4.8)	30 (5 6)	0.070
Waist circunference cm	103 (11.6)	29(4.0)	103 (12 4)	0.956
Hypertension	78.9	74.2	87.5	0.000
Diabetes	34	31.8	38.2	0.336
Hypercholesterolemia	41	40.9	41.2	0.573
Tobacco use				0.010
-Current	24	27.3	17.6	0.370
-Previous (≥ 1 year)	25	21.2	32.4	
Ischemic heart disease	2	1.5	2.9	0.571
NT-proBNP, pg/mlª	103 (112.83)	76(89.38)	156 (135.26)	< 0.001
Left atrium enlargement <sup>b</sup>	44.1	41.3	52.9	0.319
Left ventricular hypertrophy	55	50	64.7	0.117
Septal e'velocity <7 cm/s <sup>c</sup>	46.7	49.2	51.7	0.500
<i>E/e</i> ′ ratio >14 <sup>c</sup>	4.4	4.9	3.4	0.613
Admission SBP, mmHg	152 (19.3)	150 (20.5)	155 (16.8)	0.312
Admission DBP, mmHg	84 (13.5)	85 (14.3)	82 (11.8)	0.316
Clinical SBP, mmHg	142 (20)	141 (19.2)	146 (21.3)	0.249
Clinical DBP, mmHg	79 (11.04)	80 (10.1)	78 (12.9)	0.569
24 h-SBP, mmHg	128 (12.4)	127 (12.3)	130 (12.4)	0.242
24 h-DBP, mmHg	77 (9.2)	78 (8.8)	77 (10)	0.326
Daytime SBP, mmHg	130 (12.8)	130 (12.9)	131 (12.8)	0.910
Daytime DBP, mmHg	80 (9.6)	80 (9.4)	78 (10)	0.247
Nighttime SBP, mmHg	125 (16.3)	122(16.8)	129 (14.4)	0.005
Nighttime DBP, mmHg	73 (10.3)	72(10)	73 (10.9)	0.896
24 h-PP, mmHg	51 (9.4)	49 (9.6)	54 (8.4)	0.017
Daytime PP, mmHg	51 (9.4)	50 (9.8)	53 (8.2)	0.110
Nighttime PP, mmHg	52(10.8)	49 (10.6)	56 (10)	0.002
24 h HR, bpm	72 (10.6)	74 (11.2)	69 (99)	0.049
Daytime HR, bpm	75 (11.6)	77 (12)	72 (10)	0.022
Nighttime HR, bpm	66 (10.6)	67 (11.3)	64 (9.1)	0.332
24 h-cSBP, mmHg	117 (11.3)	116 (10.8)	117 (12.5)	0.970
24 h-cDBP, mmHg	79 (9.3)	79 (8.9)	78 (10.2)	0.247
Daytime cSBP, mmHg	118 (11.8)	119 (11.4)	118 (12.7)	0.513
Daytime cDBP, mmHg	81.5 (9.8)	82 (9.3)	80 (10.5)	0.122
Nighttime cSBP, mmHg	115 (18.3)	114 (19.9)	116(15.1)	0.362
Nighttime cDBP, mmHg	73 (10.3)	73 (9.9)	74 (11.1)	0.839
24 h-PWV, m/s <sup>d</sup>	9.7 (1.9)	9.2 (1.8)	10.7 (1.7)	<0.001
Daytime PWV, m/s <sup>a</sup>	9.9 (2.1)	9.4 (2.2)	10.7 (1.6)	0.001
Nighttime PWV, m/s <sup>a</sup>	9.5 (2.2)	9.1 (1.9)	10.4 (2.4)	< 0.001
24 h-Aix75°	25.6 (6.9)	26.1 (7)	24.6 (7)	0.458
Daytime Aix75°	24.5 (7.5)	25.6 (7.3)	22.5 (7.5)	0.087
Nighttime Aix75 <sup>a</sup>	27.4 (8.7)	27 (8.9)	28.2 (8.4)	0.412

Statistically significant p-values are in bold.

Data are presented as mean (SD) for continuous variables and percentage for categorical variables. P values belong to the comparison between cSVD 0-2 and cSVD 3-4.

*bpm* beats per minute, *cSVD* cerebral small vessel disease, *SBP* systolic blood pressure, *DBP* diastolic blood pressure, *PP* pulse pressure, *HR* heart rate, *cSBP* central systolic blood pressure, *cDBP* central diastolic blood pressure, *PWV* pulse wave velocity, *Aix75* augmentation index normalized for 75 beats per minute. <sup>a</sup>cSVD 0-2 (*n* = 61), cSVD 3-4 (*n* = 31).

<sup>b</sup>cSVD 0-2 (*n* = 63), cSVD 3-4 (*n* = 34). <sup>c</sup>cSVD 0-2 (*n* = 61), cSVD 3-4 (*n* = 29).

 $^{d}$ cSVD 0-2 (*n* = 65), cSVD 3-4 (*n* = 34).

#### Blood pressure evaluation

Blood pressure (BP) was measured at admission to hospital (first BP values in the emergency department) and 5 to 7 days after stroke onset (Clinical Blood pressure). Clinical BP was assessed after 5 min of rest in a sitting position using a validated semiautomatic device (OMRON Digital Automatic Blood Pressure Monitor. Model HEM-907XL, Kyoto, Japan). Three measurements of BP spaced by 1 min were averaged to determine the final clinical BP values.

## Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM)

According to the recommendations of the European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring, ABPM was performed in all subjects on a routine day after hospital discharge and during the first 30 days after stroke [7, 8]. The planned frequency measurement was every 20 min during the daytime and every 30 minutes during the nightime. The aortic pulse wave velocity (aPWV), the augmentation index (Alx), and 24 h brachial and central BP (24 h-ABPM) were measured by means of a Mobil-O-Graph PWV (IEM, Stolberg,

Germany) device. The Alx was normalized for heart rate of 75 bpm (AIX75). The methodology for aPWV estimation has been previously reported and validated against invasive methods [9]. All subjects included had recordings of good technical quality (at least 80% of valid readings). Central (aortic) BP was determined from brachial waveforms and calculated at each BP measurement. The method of calibration used systolic/diastolic BP (SBP/DBP), which provides values of aortic SBP usually lower than brachial SBP.

#### Cardiac echography

Echocardiography was performed using a Phillips HD7 XE device within 7 days after stroke. Echocardiography: 2-Dimensional, M-mode, Doppler, and tissue Doppler echocardiography were performed in all subjects, according to the guidelines [10, 11] by an experienced cardiologist (PB). We determined ejection fraction, left ventricular mass indexed to body surface (LVMI), left ventricle diameter, interventricular septum thickness, left ventricle posterior wall thickness, left atrium volume indexed to body surface (LAVI), *E* wave velocity, A wave velocity, *E*/A ratio, septal e' velocity, *E*/e' ratio. We defined LVH when LVMI  $\geq$  115 g/m<sup>2</sup> in men or  $\geq$  95 g/m<sup>2</sup> in women. and left atrial enlargement (LAE) when LAVI > 34 ml/m<sup>2</sup>. Septal e' velocity <7 cm/s (impaired left ventricle diastolic function) and *E*/e' ratio >14 (increased left ventricle filling pressure) were considered as abnormal.

#### Brain MRI

MRI: Brain MRI was performed using a Phillips Achieva 1.5T MRI. The study included T1, T2, FLAIR, DWI, T2\* and VEN BOLD sequences. Two experienced neuroradiologists (CM, LC) blinded to clinical data assessed the presence of acute lacunar infarct, its location, and presence of neuroimaging markers of CSVD (lacunes, WMH, MBs, and EPVS) according to STRIVE criteria [1]. WMH on FLAIR sequences were evaluated using the Fazekas score for both periventricular (PVWMH) and deep white matter (DWMH) areas [12]. Lacunes were defined as fluid-filled cavities between 3 and 15 mm in diameter, and MBs as small (2-5 mm in diameter) areas of signal void with associated blooming seen on susceptibility sequences. EPVS were defined as fluid-filled spaces smaller than 3 mm in diameter that followed the typical course of a vessel in the gray or white matter and were graded using a semiquantitative scale from 0 to 4 in basal ganglia and centrum semiovale (1:1-10 EPVS, 2: 11-20 EPVS, 3: 21-40 EPVS, 4: >40) [13]. The total CSVD burden score was calculated using a validated scale [2] scoring 1 point for each of the following items: one or more lacunes (1 point), one or more MBs (1 point), DWMH score 2, or PVWMH score 3 (1 point), EPVS in basal ganglia score  $\geq$  2 (1 point). For statistical analysis purpose and due to the small sample size, we split the score into two categories: 0-2 and 3-4. For the same reason, the number of brain MBs and lacunes was categorized into 3 categories: 0, 1, and 2 or more [14].

#### Statistical analysis

Continuous variables and ordinal variables were described by the mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range as appropriate. For all comparisons between groups, the  $\chi^2$  test, or the Fisher exact test whenever necessary, were applied for categorical variables. Continuous variables were tested for normality with the Kolmogorov-Smirnov test, and then compared between groups using a *t* test or a *U* Mann-Whitney test. We used Spearman's test for correlations

#### Journal of Human Hypertension





Table 2. NT-proBNP values for the different neuroimaging markers of cSVD

	п	Mean	SD	<i>p</i> value
Lacunes				
Yes	55	121	127.77	0.126
No	45	81	87.41	
Number of la	acunes			
0	77	107	113.67	
1	9	76	68.62	0.533
≥2	14	101	137.14	
Microbleeds				
Yes	31	159	137.34	<0.001
No	69	78	91.07	
Number of n	nicrobleeds			
0	69	78	81.07	
1	14	131	87.94	0.001
≥2	17	184	168.35	
Basal Ganglia E	EPVS score $\geq 2$	2		
Yes	72	118	14.12	<0.001
No DWMH Faze	28 kaః <sub>score</sub> ≥ 2	65 2 or PVWMH Faz	102.11 ekas score = 3	
Yes	34	146	137.05	0.002
No	66	81	92.16	

NT-proBNP is expressed in pg/ml. Presence of lacunes, microbleeds, basal ganglia EPVS  $\geq$  2 and DWMH Fazekas score  $\geq$  2 or PVWMH Fazekas score = 3 are used for the cSVD score. We employed *U* Mann–Whitney test for comparison between 2 groups and Kruskal–Wallis for more than 2 groups. *cSVD* cerebral small vessel disease, *EPVS* enlarged perivascular spaces, *DWMH* deep white matter hypertintensity, *PVWMH* periventricular white matter hyperintensity, *SD* standard deviation.

Statistically significant p-values are in bold.

between continuous variables. All tests were done as two-sided and p values <0.05 were considered significant. Due to the limited sample size, we did not apply any imputation method to replace missing data. To adjust for potential confounding variables, we performed a binary logistic regression analysis. Variables with a *p* value < 0.1 in the univariate analysis were introduced in the model. We used an automated backward stepwise regression method for the selection of the final model. Data analysis was performed using the IBM SPSS Statistics package, version 26.

#### RESULTS

Demographic and clinical characteristics of the patients are summarized in Table 1. There was a positive correlation between



Fig. 2 Boxplot. NT-proBNP levels depending on the number of brain microbleeds (A), number of lacunes (B), PVWMH Fazekas score (C), DWMH Fazekas score (D) and Basal ganglia EPVS score (E). NT-proBNP values are expressed as pg/ml. PVWMH periventricular white matter hyperintesity, *DWMH* deep white matter hyperintensity, *EPVS* enlarged perivascular spaces.

cSVD score and NT-proBNP (r = 0.438, p < 0.001, Spearman's test, Fig. 1) and NT-proBNP was increased in patients with cSVD score 3-4 compared to patients with cSVD score 0-2 (156 ± 135.26 vs 76 ± 89.38 pg/ml, p < 0.001, U Mann-Whitney test, Table 1). Table 2 shows NT-proBNP levels for the different components of the cSVD score. NT-proBNP was increased in patients with either brain MBs or lacunes although the difference was only significant for brain MBs (Table 2). Patients with  $\geq$ 2 MBs had higher NT-proBNP levels than patients with 1 or no MBs but there were no differences depending on the number of lacunes (Table 2, Fig. 1A, B). NTproBNP was positively correlated with PVWMH Fazekas score (r =0.317, p = 0.002, Spearman's test, Fig. 2C), DWMH Fazekas score (r =0.384, p < 0.001, Fig. 2D) and basal ganglia EPVS score (r = 0.382, p < 0.001, Fig. 2F).

Age, nighttime SBP, heart rate (24 h and daytime), pulse pressure (24 h and nighttime) and pulse wave velocity (24 h, daytime and nighttime) were higher in patients with cSVD score 3-4 whereas daytime augmentation index normalized for 75 bpm (Alx75) was decreased (Table 1). The percentage of patients with left atrial enlargement, LVH, septal e'velocity <7 cm/s or *E/e'*>14 was not statistically different between patients with SVD score 0-2 or 3-4 (Table 1). NT-proBNP was increased in patients with left atrial enlargement (126 ± 120.55 vs 88 ± 105.09 pg/ml, *p* = 0.020, Mann-Whitney *U* test, Fig. 3A) but not in patients with LVH (122 ± 131.66 vs 81 ± 81.34 pg/ml, *p* = 0.117, Mann-Whitney *U* test, Fig. 3B) or septal *e'* velocity <7 cm/s (90 ± 94.03 vs 103 ± 123.08 pg/ml, *p* = 0.788, Mann-Whitney *U* test, Fig. 3C). Only age (OR 1.129 Cl 95% 0.84-0.987, *p* = 0.021) and NT-proBNP (OR 1.007 Cl 95% 1.001-1.012, *p* = 0.012) were independently associated with cSVD score 3-4 after binary logistic regression analysis.

#### DISCUSSION

In patients with an acute lacunar infarct, we describe a positive association between NT-proBNP and cSVD that seems to be independent of age, cardiac function, and blood pressure parameters. This association between NT-proBNP and cSVD had been described previously, but in populations with a higher prevalence of cardiac diseases and higher levels of NT-proBNP [3, 4]. A study carried out by Tomita et al in 2008 showed that NTproBNP levels within 48 h after stroke onset were increased in 54 patients with ischemic stroke compared to controls. That study included patients with large artery atherosclerosis and small vessel etiology, and NT-proBNP increase was associated with stroke severity and infarct volume but not with cardiac disease [15]. However, they did not measure LAVI or e' septal velocity, two important parameters to evaluate diastolic dysfunction [6]. Moreover, we obtained NT-proBNP levels at a later time window and our patients had lower NIHSS scores.

It is not clear what drives the association between cSVD and NTproBNP, a peptide released by atrial and ventricular myocardiocytes. In the brain of healthy subjects, NT-proBNP and its receptor can be found in the endothelium and smooth muscle layers of leptomeningeal and parenchymal vessels where they might exert a local effect over the microcirculation [16]. Some authors have suggested that the increase of NT-proBNP in patients with cSVD might be a vasodilatory response in an attempt to reduce crebral hypoperfusion [17]. On the other hand, others have suggested that in patients with acute ischemic stroke NT-proBNP might have its origin in the brain, after they found that NT-proBNP levels were associated with stroke severity in patients with ischemic stroke but not with intracerebral hemorrhage [14]. In a post-mortem study of brain tissue from non-demented humans and patients with



Fig. 3 Boxplot. NT-proBNP values for left atrial enlargement (A), left ventricular hypertrophy (B) and septal *e'* velocity <7 cm/s (C). NT-proBNP values are expressed as pg/ml. LAE left atrial enlargement, LVH left ventricular hypertrophy.

Alzheimer's disease, Mahinrad et al describe that the genes encoding for natriuretic peptides are expressed in the brain, and the gene encoding for NT-proBNP was particularly expressed in the basal ganglia [16]. Although it is merely speculative and we cannot prove it, our results would be in line with either a potential extracardiac source for NT-proBNP. as it could be brain, or other unknown mechanisms that increase cardiac synthesis of NTproBNP in patients with cSVD. In this sense, inflammation has been recently associated with the expression if natriuretic peptides independently of left ventricular ejection fraction [18]. Historically, inflammation has demonstrated to play a role in stroke physiopathology [19]. Unfortunately, we do not dispose of inflammatory markers such as CRP or IL-6 to assess this point. Further, we cannot rule out whether the evaluation of cardiac function with other methods such as cardiac MRI [20] or the measurement of left atrial stiffness [21] might have drawn different results.

In addition, we have found an inverse association between daytime Alx and cSVD score 3-4. Alx it is highly dependent of heart rate, aortic reservoir pressure and it plateaus or even declines after the age of 60 [22]. The association between cSVD and Alx has offered conflicting results [23-25]. Although some

authors have described a positive association between Alx and WMH [23] others have not [25], and even an inverse relationship with dilated perivascular spaces has been described [24]. Although we used adjusted models, our patients with cSVD score 3-4 were significantly older and had lower heart rates that might account for this apparently unexpected result. Moreover, Alx was measured with an oscillometry method, which could bring some different results compared to other measurement methods [26].

A limited sample size is one of our most important limitations. Accordingly, we decided to dichotomize the main variable of the study to obtain a more robust statistical model. Moreover, this is a single-center study with a population of patients with a recent stroke and our results might not be applicable to other patients with cSVD. Our study was aimed to investigate cSVD presumably associated with traditional vascular risk factors, mainly high blood pressure. For that reason, we excluded patients with known embolic sources and infrequent stroke etiologies. However, intrinsic small vessel disease might have not been the cause of the index recent lacunar infarct in some patients. We did not perform prolonged ECG monitoring neither testing for genetic coagulation disorders. On the other hand, the main strengths of our study are the prospective inclusion of patients with a recent lacunar infarct and a systematic evaluation.

In conclusion, the association between cSVD and NT-proBNP is independent of cardiac function in patients with an acute lacunar infarct, at least when it is evaluated with conventional echocardiography. More advanced methods of cardiac evaluation and larger samples might be required to unveil the mechanisms that bring together NT-proBNP and cSVD.

#### SUMMARY

What is known about this topic

- NT-proBNP is associated with the presence of cerebral small vessel disease in hypertensives and general population.
- NT-proBNP is increased in patients with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction.
- There is limited information regarding cardiac function and NT-proBNP levels in patients with cerebral small vessel disease.

## What this study adds

- This study carries out a systematic cardiac evaluation and NTproBNP determination in patients with a recent lacunar infarct.
- The study confirms a clear association between NT-proBNP and cerebral small vessel disease in those patients.
- That association was independent of the presence of left ventricular hypertrophy or diastolic dysfunction.

#### DATA AVAILABILITY

Data from this study will be available from the corresponding author upon reasonable request.

#### REFERENCES

- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. Lancet Neurol. 2013;12:822-38.
- Staals J, Makin SDJ, Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. Neurology. 2014;83:1228-34.

48

M. Gómez-Choco et al.

- Wei W, Chen Y, Lei D, Zhang Y, Weng X, Zhou Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide is a biomarker for screening ischemic cerebral small vessel disease in patients with hypertension. Medicine. 2018;97:e12088-6.
- Vilar-Bergua A, Riba-Llena I, Penalba A, Cruz LM, Jiménez-Balado J, Montaner J, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and subclinical brain small vessel disease. Neurology. 2016;87:2533-9.
- Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. Br Med J. 2015;350:h910.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;39:3021-104.
- O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 2013;31:1731-68.
- Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 2014;32:1359-66.
- Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, Mayer C, Eber B, Weber T. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity. Blood Press Monit. 2013;18:173-6.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiog. 2016;29:277-314.
- Roberto ML, Luigi PB, Victor M-A, Jonathan A, Anderson A, Laura E, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiog. 2015;28:1-39.e14. https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal. Aging AJR. 1987;149:351-6.
- Potter GM, Chappell FM, Morris Z, Wardlaw JM. Cerebral perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging: development of a qualitative rating scale and its observer reliability. Cerebrovasc Dis. 2015;39:224-31.
- Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, Brown MM, Charidimou A, Salman RA-S, et al. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. Lancet Neurol. 2018;17:539-47.
- Tomita H, Metoki N, Saitoh G, Ashitate T, Echizen T, Katoh C, et al. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels independent of heart disease in acute ischemic stroke: correlation with stroke severity. Hypertens Res. 2008;31:1695-702.
- Mahinrad S, Bulk M, Velpen I, van der, Mahfouz A, Roon-Mom W, van, Fedarko N, et al. Natriuretic peptides in post-mortem brain tissue and cerebrospinal fluid of nondemented humans and Alzheimer's disease patients. Front Neurosci. 2018;12:864.
- Mahinrad S, Sabayan B, Garner CR, Lloyd-Jones DM, Sorond FA. N-terminal pro brain, N-terminal pro atrial natriuretic peptides, and dynamic cerebral autoregulation. J Am Heart Assoc. 2020;9:e018203 https://doi.org/10.1161/ JAHA.120.018203.
- Fish-Trotter H, Ferguson JF, Patel N, Arora P, Allen NB, Bachmann KN, et al. Inflammation and circulating natriuretic peptide levels. Circulation Heart Fail. 2020;13:e006570 https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006570.
- Chamorro A, Hallenbeck J. The Harms and benefits of inflammatory and immune responses in vascular disease. Stroke. 2006;37:291-3.
- Rahsepar AA, Bluemke DA, Habibi M, Liu K, Kawel-Boehm N, Ambale-Venkatesh B, et al. Association of Pro-B-type natriuretic peptide with cardiac magnetic resonance-measured global and regional cardiac function and structure over 10 years: the MESA study. J Am Heart Assoc. 2021;10:e019243 https://doi.org/ 10.1161/JAHA.120.019243.
- Porpáczy A, Nógrádi Á, Vértes V, Tőkés-Füzesi M, Czirják L, Komócsi A, et al. Left atrial stiffness is superior to volume and strain parameters in predicting elevated

NT-proBNP levels in systemic sclerosis patients. Int J Cardiovasc Imaging. 2019;35:1795-802.

- Huijben AMT, Mattace-Raso FUS, Deinum J, Lenders J, Meiracker AH, van den. Aortic augmentation index and pulse wave velocity in response to head-up tilting. J Hypertens. 2012;30:307-14.
- Nakano T, Munakata A, Shimaura N, Asano K, Ohkuma H. Augmentation index is related to white matter lesions. Hypertens Res. 2012;35:729-32.
- Thomas O, Cain J, Nasralla M, Jackson A. Aortic pulsatility propagates intracranially and correlates with dilated perivascular spaces and small vessel compliance. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019;28:1252-60.
- Inkeri J, Tynjälä A, Forsblom C, Liebkind R, Tatlisumak T, Thom LM et al. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness in relation to cerebral small vessel disease in neurologically asymptomatic individuals with type 1 diabetes. Acta Diabetol. 2021;929-37. https://doi.org/10.1007/s00592-021-01678-x.
- Papaioannou TG, Thymis J, Benas D, Triantafyllidi H, Kostelli G, Pavlidis G, et al. Measurement of central augmentation index by three different methods and techniques: agreement among arteriograph, complior, and Mobil-O-Graph devices. J Clin Hypertens. 2019;21:1386-92.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

We thank CERCA Programme/Generalitat de Catalunya for institutional support. We thank Juan Carlos Calvo for his technical assistance.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

MGC designed the study, included patients in the study, collected data, and drafted the manuscript. LM, MAF, JJM, SG, and CA included patients and collected data. CM and LC carried out neuroimaging evaluation. PB performed transthoracic echocardiography. ML drawn blood samples and performed ambulatory blood pressure monitoring. MMB performed the statistical analysis. PA carried out blood pressure assessment, analyzed ambulatory blood pressure monitoring, and drafted the manuscript. LM, MAF, JJM, SG, CA, and PB made a critical review of the manuscript.

#### FUNDING

This work was supported by a grant from the Fondo de Investigaciones Sanitarias of the Spanish Ministry of Health (P117/1188). MGC is funded by the Department of Health of the Generalitat de Catalunya (grant SLT008/18/00032) by the call "Acció instrumental: Intensificació de professionals de la salut, modalitat de professionals sanitaris (infermeria i fisioteràpia)"

#### COMPETING INTERESTS

The authors declare no competing interests.

#### ETHICAL APPROVAL

The study was approved by Bellvitge University Hospital clinical research ethics committee with protocol number PR134/17. Written informed consent was obtained from all participants. The investigation conforms to the principles outlined in the declaration of Helsinki.

# ADDITIONAL INFORMATION

Correspondence and requests for materials should be addressed to Manuel Gómez-Choco.

Reprints and permission information is available at http://www.nature.com/ reprints

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

# 4.2. Trabajo 2

# RELATIONSHIP OF ARTERIAL STIFFNESS AND BASELINE VASCULAR BURDEN WITH NEW LACUNES AND MICROBLEEDS: A LONGITUDINAL COHORT STUDY

Mena L, Mengual JJ, García-Sánchez SM, Avellaneda-Gómez C, Font MÀ, Montull C, Castrillo L, Blanch P, Castellanos P, Lleixa M, Martín-Baranera M, Armario P, Gómez-Choco M. Relationship of arterial stiffness and baseline vascular burden with new lacunes and microbleeds: A longitudinal cohort study.

EUROPEAN STROKE JOURNAL 2024 Mar;9(1):251-258.

DOI: 10.1177/23969873231207764

Journal Impact Factor (Web of Science) 5,8

Clinical Neurology (25/277) Cuartil 1 Percentile 91,2

Research Article

# Relationship of arterial stiffness and baseline vascular burden with new lacunes and microbleeds: A longitudinal cohort study

European Stroke Journal1-8 © European Stroke Organisation 2023 Article reuse guidelines:

STROKE INURNAL

**EUROPEAN** 

sagepub.com/journals-permissions DOI: 10.1177/23969873231207764 journals.sagepub.com/home/eso

Luis Mena<sup>1</sup>, Juan José Mengual<sup>1</sup>, Sonia María García-Sánchez<sup>1,2</sup>, Carla Avellaneda-Gómez<sup>1</sup>, Maria Àngels Font<sup>1,2</sup>, Caterina Montull<sup>2,3</sup>, Laura Castrillo<sup>2,3</sup>, Pedro Blanch<sup>2,4</sup>, Pere Castellanos<sup>5</sup>, Mercè Lleixa<sup>1</sup>, Montserrat Martín-Baranera<sup>2,6,7</sup>, Pedro Armario<sup>2,5,8</sup> and Manuel Gómez-Choco<sup>1,2</sup>

## Abstract

**Introduction:** Arterial stiffness may have a significant impact on the development of cerebral small vessel disease (cSVD).

**Patients and methods:** We obtained pulse wave velocity (24-h PWV) by means of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in patients with a recent small subcortical infarct (RSSI). Patients with known cardiac or arterial embolic sources were excluded. Lacunes, microbleeds, white matter hyperintensities and enlarged perivascular spaces at baseline were assessed in a brain MRI and included in a cSVD score. A follow-up MRI was obtained 2 years later and assessed for the appearance of new lacunes or microbleeds. We constructed both unadjusted and adjusted models, and subsequently selected the optimal models based on the area under the curve (AUC) of the predicted probabilities. **Results:** Ninety-two patients (mean age 67.04 years, 69.6% men) were evaluated and 25 had new lacunes or microbleeds during follow-up. There was a strong correlation between 24-h PWV and age (r = 0.942, p < 0.001). cSVD was associated with new lacunes or microbleeds when adjusted by age, 24-h PWV, NT-proBNP and hypercholesterolemia (OR 2.453, CI95% 1.381-4.358). The models exhibiting the highest discrimination, as indicated by their area under the curve (AUC) values, were as follows: 1 (AUC 0.854) - Age, cSVD score, 24-h PWV, Hypercholesterolemia; 2 (AUC 0.852) - cSVD score, 24-h PWV, Hypercholesterolemia; and 3 (AUC 0.843) - Age, cSVD score, Hypercholesterolemia. **Conclusions:** cSVD score is a stronger predictor for cSVD progression than age or hemodynamic parameters in patients with a RSSI.

# Keywords

Arterial stiffness, cerebral small vessel disease, lacunes, microbleeds, pulse wave velocity

Date received: 19 July 2023; accepted: 28 September 2023

<sup>1</sup>Neurology Department, Complex Hospitalari Universitari Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Spain <sup>2</sup>Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Spain <sup>3</sup>Radiology Department, Complex Hospitalari Universitari Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Spain <sup>4</sup>Cardiology Department, Complex Hospitalari Universitari Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Spain <sup>5</sup>Internal Medicine Department, Complex Hospitalari Universitari Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Spain <sup>6</sup>Epidemiology Department, Complex Hospitalari Universitari Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Spain <sup>6</sup>Epidemiology Department, Complex Hospitalari Universitari Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Spain

<sup>7</sup>Universitat Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>8</sup>Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

Corresponding author:

Manuel Gómez-Choco, Neurology Department, Complex Hospitalari Universitari Moisès Broggi, Oriol Martorell 12, Sant Joan Despí 08970, Spain. Emails: mgomezch@csi.cat; mgchoco@idibell.cat

# Introduction

Cerebral small vessel disease (cSVD) refers to any pathologic process that damages end arteries, arterioles, venules and brain capillaries and it is the underlying cause of many lacunar infarcts and brain hemorrhages. Lacunes, microbleeds, white matter hyperintensities (WMH), enlarged perivascular spaces (EPVS), and recent small subcortical infarcts (RSSI) are well-defined neuroimaging features of cSVD<sup>1</sup> and they can be included in a single score to reflect total cSVD burden.<sup>2</sup> This score has been associated with cognitive decline, higher risk of recurrent stroke, and worse functional and cognitive outcomes after stroke.<sup>3,4</sup>

Growing evidence suggests an association between arterial stiffness and cSVD neuroimaging markers.5-7 Arterial stiffness is associated with increased age and high blood pressure (BP), and it is thought to increase the transmission of pulse pressure into the microcirculation. Therefore, from a theoretical point of view, it might be a driving factor in the development of cerebral small vessel disease (cSVD).8 Pulse wave velocity (PWV) is considered the reference parameter for the evaluation of arterial stiffness but other parameters such as central BP and the augmentation index (AIx) have also been used.9 However, longitudinal data regarding the association between arterial stiffness and the evolution of cSVD neuroimaging markers are scarce.10 The aim of our study was to evaluate whether different arterial stiffness-related hemodynamical parameters were associated with cSVD progression, particularly with the development of new lacunes or microbleeds.

# Material and methods

From November 2017 to July 2019, we screened all the patients with a suspected diagnosis of ischemic stroke and a clinical lacunar syndrome admitted to Moisès Broggi Hospital, a primary stroke center serving a population of 400,000 inhabitants in Sant Joan Despí, Catalonia (Spain). We selected those patients with a diagnosis of RSSI according to STRIVE criteria.1 We excluded patients with known cardiac sources of embolism, arterial stenosis equal or superior to 50% in the stroke territory or uncommon stroke etiologies (i.e. arterial dissection, genetic disorders, vasculitis, known coagulation or hematological disorders, cancer or infections). Other exclusion criteria were the following: (1) Premorbid disability defined as a modified Rankin scale (mRS) >3; (2) Heart failure 2-4 according to the NYHA; (3) End-stage renal failure defined as GFR < 30 mL/ min/1.73m<sup>2</sup> or patients in dialysis; (4) Active infection or known inflammatory disease; (5) Life expectancy inferior to 1 year; (6) Dementia; (7) Any contraindication to undergo a brain MRI. Patients were followed for 2 years. Clinical and demographical data collection, clinical BP measurement, 24 h-ambulatory BP monitoring (ABPM), urinary albumin excretion, NT-proBNP levels, echocardiography

and brain MRI were carried out at baseline. Antihypertensive drugs were recorded at hospital discharge. Follow-up visits were scheduled at 3 months, 1 year, and 2 years after enrollment to assess BP control and make necessary adjustments to antihypertensive treatment. During follow-up we registered the occurrence of recurrent clinical stroke, ischemic heart disease, atrial fibrillation and death.

The study was approved by Bellvitge University Hospital clinical research ethics committee with protocol number PR134/17(CSI 17/25). Patient were included in the study after signing informed consent. Our study is reported in accordance with the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines.

# Blood pressure evaluation

We registered BP values at admission to hospital and at day 7 after stroke or before discharge (clinical BP). BP was measured after 5 min of rest in a sitting position using a validated semiautomatic device (OMRON Digital Automatic Blood Pressure Monitor. Model HEM-907XL, Kyoto, Japan). We average three measurements of BP spaced by 1 min to determine the final clinical BP values. The decision regarding antihypertensive treatment at discharge was made by two BP specialists (PA and PC), who followed the guidelines outlined in the ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.<sup>11</sup>

We conducted ABPM during a typical day of activity after hospital discharge, between 7 and 30 days after the stroke. Ambulatory BP was obtained following the recommendations of the European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring.<sup>12,13</sup> The planned frequency measurement was every 20 min during the daytime and every 30 min during the night-time. PWV, AIx and 24 h brachial and central BP were measured by means of a Mobil-O-Graph PWV (IEM, Stolberg, Germany) device. AIx was normalized for heart rate of 75 bpm (AIx75). The methodology for PWV estimation has been previously reported and validated against invasive methods.14 Central BP was determined from brachial waveforms and calculated at each BP measurement. The method of calibration used systolic/diastolic BP (SBP/DBP), which provides values of aortic SBP usually lower than brachial SBP. All subjects included had recordings of good technical quality (at least 80% of valid readings).

# Cardiac echography

According to guidelines, an experienced cardiologist (PB) performed in all participants a 2-Dimensional, M-mode, Doppler and tissue Doppler echocardiography.<sup>15,16</sup> We registered measures of ejection fraction, left ventricular mass indexed to body surface, left ventricle diameter,

interventricular septum thickness, left ventricle posterior wall thickness, left atrium diameter, left atrium volume indexed to body surface, E-wave velocity, A-wave velocity, E/A ratio, septal e' velocity and E/e' ratio. We defined left ventricular hypertrophy when left ventricular mass indexed to body surface  $\geq 115$  g/m<sup>2</sup> in men or  $\geq 95$  g/m<sup>2</sup> in women and left atrial enlargement when left atrium volume indexed to body surface >34 mL/m<sup>2</sup>. We considered a septal e' velocity and E/e' ratio as abnormal when septal e' velocity <7 cm/s (impaired left ventricle diastolic function) and E/e' ratio >14 (increased left ventricle filling pressure).<sup>17</sup>

# Brain MRI

We performed a brain MRI in all participants using a Phillips Achieva 1.5 T MRI. The study protocol included T1 (TR = 400-500 ms, TE 15 ms, slice thickness 5 mm), T2 (TR = 4000-5000 ms, TE 120 ms, slice thickness 5 mm), FLAIR (TR = 11,000 ms, TE 140 ms, slice thickness 5 mm), DWI (b-values of 0 and 1000, 5 mm section thickness and 108 × 109 matrix), T2\*(GRE, TR/TE 756/23 ms, matrix  $236 \times 167$ ; sections 24, FoV 235 × 209 mm, FA 18°, slice thickness 5 mm) and susceptibility-weighted sequences (TR/TE x35/50 ms, matrix 256 × 256, sections 10, FoV 64 × 23 cm, FA 15<sup>a</sup>, slice thickness 2 mm). Two experienced neuroradiologists (CM, LC) blinded to clinical data assessed the presence of the acute infarct and presence of neuroimaging markers of cSVD (lacunes, WMH, microbleeds, and EPVS) according to STRIVE criteria.1 In case of discrepancy, an experienced stroke neurologist reviewed the images (MGC) and a consensus diagnosis was reached. WMH on FLAIR sequences were evaluated using the Fazekas score for both periventricular and deep white matter areas.<sup>18</sup> Lacunes were defined as fluid-filled cavities between 3 and 15 mm in diameter, and microbleeds as small (2-5 mm in diameter) areas of signal void with associated blooming seen on susceptibility sequences. EPVS were defined as fluid-filled spaces smaller than 3 mm in diameter that followed the typical course of a vessel in the gray or white matter and were graded using a semiquantitative scale from 0 to 4 in basal ganglia and centrum semiovale (1:1-10 EPVS, 2: 11–20 EPVS, 3: 21–40 EPVS, 4: >40).<sup>19</sup> The total cSVD burden score was calculated using a validated scale<sup>20</sup> scoring 1 point for each of the following items: one or more lacunes (1 point), one or more microbleeds (1 point), deep WMH Fazekas score 2, or periventricular WMH Fazekas score 3 (1 point) and basal ganglia EPVS score  $\ge 2$  (1 point). A follow-up MRI was conducted using the same scan protocol 2 years after the initial stroke to evaluate the occurrence of new lacunes or microbleeds. Evaluators (CM, LC) were not blinded to baseline MRI findings. Lacunes caused by the cavitation of the index stroke were not considered as new lacunes.

# Statistical analysis

We considered two groups of patients according to those with new lacunes or microbleeds (new lesions) in the follow-up MRI and those without (no new lesions). Sample size was calculated was calculated from Klarenbeek et al.<sup>21</sup> Those authors found that 18% of the patients with a recent lacunar infarct had new microbleeds after 2 years of followup. 24h-SBP was 151 ± 18 mm Hg in patients with new microbleeds and 136 ± 17 mm Hg in those patients without. We calculated a total sample of 78 patients to find a statistically significant difference ≥15 mm Hg (alpha risk 0.05, power 0.8). Final sample was increased to 98 patients assuming a 20% drop out. Continuous variables and ordinal variables were described by the mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) as appropriate. For all comparisons between groups, the  $\chi^2$  test, or the Fisher exact test whenever necessary, were applied for categorical variables. Continuous variables were tested for normality with the Kolmogorov-Smirnov test, and then compared between groups using a t test or a Mann-Whitney U test. We used Spearman's test for correlations between continuous variables. All tests were done as two-sided and p values <0.05 were considered significant. Due to the limited sample size, we did not apply any imputation method to replace missing data. To adjust for potential confounding variables, we performed a binary logistic regression analysis. Variables with a p-value < 0.1 in the univariate analysis were introduced in the model. We followed Hosmer et al.'s recommendation to select the most parsimonious model that reflected the true outcome of the data while using the smallest number of variables.<sup>22</sup> To construct the models, we employed both the enter and backstep selection methods. Our model selection process involved evaluating the Nagelkerke R Square, global accuracy, and the area under the curve (AUC) of the predicted probabilities. Data analysis was performed using the IBM SPSS Statistics package, version 26.

# Results

Flow chart of the screening process is shown in Figure 1. One hundred and three patients signed informed consent. Eleven patients were not included in the final analysis: three withdrew study participation immediately after inclusion, four died (one COVID pneumonia, two non-COVID pneumonia and one new-onset metastatic cancer) and four patients did not undergo the follow-up MRI. The final sample for analysis included 92 patients with available followup MRI.

Main demographic and clinical characteristics of the final sample are shown in table 1. Median (IQR) NIHSS and modified Rankin scale are discharge were 1 (0–2) and 2 (1–2) respectively. Upon hospital discharge, prescribed antihypertensive drugs were as follows: 29 patients (31.5%)

3



Figure 1. Flow chart of the screening process.

received  $\geq 3$  antihypertensive drugs, 32 patients (34.8%) received two drugs, 24 patients (26.1%) received one drug, and seven patients had no antihypertensive medications. Blockers of the renin-angiotensin system (ACE inhibitors or renin receptor blockers) were most common (78 patients, 84.8%), followed by calcium antagonists (49 patients, 37%) and diuretics (34 patients, 37%). ABPM was performed, mean (IQR), 12 (8–24) days after stroke. Median (IQR) number of readings were 93 (88–97).

At 2 years of follow up, 82 patients (89.1%) were taking blockers of the renin-angiotensin system, 36 (39.1%) were taking calcium antagonists, and 50 (54.3%) were taking diuretics. Twenty-nine patients (31.5%) were taking three or more antihypertensive drug, 40 (43.5%) were on two antihypertensive drugs, 20 (21.7%) on one drug and 3 (3.3%) patients were not taking any hypertensive drug. Twenty-five patients had new lacunes or microbleeds on the follow-up MRI: 10 patients had isolated new microbleeds, 7 isolated new lacunes, and 8 had both type of lesion. The number of new lacunes and new microbleeds ranged from 1 to 3 and 1 to 11, respectively. Eighth patients had isolated lobar microbleeds (one new microbleed per patient), eight patients had isolated deep microbleeds, and two patients had mixed deep and lobar microbleeds.

Patients with new lesions were older, with hypercholesterolemia, and had higher NT-proBNP, 24-h PWV and cSVD score values than patients without (Table 1). 24-h PWV showed positive correlations with age (r = 0.942,p < 0.001), NT-proBNP (r = 0.375, p < 0.001) and cSVD score (r = 0.387, p < 0.001). Table 2 shows the crude ORs of age, 24-h PWV, NT-proBNP, hypercholesterolemia, cSVD score and its different components for the appearance of new lacunes or microbleeds. The three best models according to the AUC included the following variables (Table 3): Model 1 (AUC 0.854): Age, cSVD score, 24-h PWV, Hypercholesterolemia. Model 2 (AUC 0.852): cSVD score, 24-h PWV, Hypercholesterolemia. Model 3 (AUC 0.843): Age, cSVD score, Hypercholesterolemia. A detailed description of all possible models and their predictive capacity appear in Supplemental Tables S1 and S2. cSVD remained independently associated with new lacunes or microbleeds when adjusted by age, 24-h PWV, NT-proBNP and hypercholesterolemia (OR 2.453, CI95% 1.381-4.358) and in the rest of potential models (Supplemental Table S1). 24-h PWV was independently associated with new lacunes or microbleeds in model 2, but not in any of the models where age was included (Supplemental Table S1). When the different components cSVD score were adjusted by age, 24-h PWV, hypercholesterolemia, and NT-proBNP only the presence of brain microbleeds (OR 4.511, CI95% 1.384-14.704) and Fazekas score (OR 1.650, CI95% 1.076-2.532) were associated with the presence of new lacunes or microbleeds (Figure 2).

Five patients experienced a clinical stroke during the follow up. In all the cases the new infarct fulfilled the radiological criteria for RSSI and all five of these patients exhibited new lesions on follow-up MRI that were distinct from the lesion associated with the clinical stroke episode: two patients had new lacunes, one patient had new isolated microbleeds and two had both new lacunes and microbleeds. Patients with recurrent stroke were older (Mean [SD] 76.5 [4.6] versus 66.42 [11.61] years, p = 0.037), had higher 24-h PWV (Mean [SD] 11.17 [1.12] vs 9.62 [1.89] m/s, p = 0.04) and had higher cSVD score (median [IQR] 3.5 [2.5–4] versus 2 [1–3], p = 0.022) compared to patients that did not suffer a stroke recurrence. Four patients developed atrial fibrillation. None of those patients suffered a recurrent stroke and only one of them had new microbleeds in the follow-up MRI. There were no patients with new acute coronary syndromes or who developed clinical heart failure during follow-up.

## Discussion

cSVD is a common health problem that is associated with an increased risk of stroke and dementia.<sup>23</sup> Its progression

## Mena et al.

5

	Total <i>N</i> = 92	New lacunes or microbleeds (n = 25)	No new lacunes or microbleeds ( <i>n</i> = 67)	p Value
Age, years	67.04 (10.94)	72.98 (8.08)	64.83 (11.09)	0.005
Sex, female	28 (30.4)	8 (32)	20 (29.9)	0.842
Admission NIHSS	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	0.390
Height, cm	163.86 (9.11)	163.99 (9.16)	163.52 (9.18)	0.829
Weight, kg	78.44 (16.19)	79.21 (14.51)	76.36 (20.22)	0.456
Body mass index	29.11 (5)	28.24 (5.32)	29.44 (4.88)	0.238
Waist circumference, cm	102.13 (11.42)	102.22 (11.37)	101.88 (11.78)	0.901
Hypertension	69 (76.7)	21 (87.5)	48 (72.7)	0.143
Diabetes	30 (32.6)	11 (44)	19 (28.4)	0.155
Hypercholesterolemia	37 (40.2)	14 (56)	23 (34.3)	0.059
Tobacco use	( )			
Current	22 (23.9)	4 (16)	18 (26.9)	0.454
Previous (≥1 year)	23 (25)	8 (32)	15 (22.4)	
Ischemic heart disease	2 (2.2)	0	2 (3)	0.379
NT-proBNP, pg/ml,*	54 (30-123)	90 (47-163)	47 (25-105)	0.046
Urinary albumin excretion ≥30 mg/g	21 (22.8)	7 (25)	14 (20.9)	0.470
Left atrium enlargement	43 (48.3)	28 (43.8)	15 (60)	0.127
Left ventricular hypertrophy	43 (46.7)	12 (48)	31 (46.3)	0.534
Septal e'velocity <7 cm/s	42 (49.4)	28 (45.9)	14 (58.3)	0.215
E/e' ratio >14	8 (8.7)	6 (9.2)	2 (8.3)	0.631
Admission SBP, mm Hg	170.84 (27.38)	171.08 (24.16)	170.75 (28.65)	0.752
Admission DBP, mm Hg	91.6 (16.6)	88.28 (14.18)	92.84 (17.36)	0.177
Clinical SBP, mm Hg	151.26 (19.46)	150.04 (16.33)	151.72 (20.61)	0.598
Clinical DBP, mm Hg	84.16 (13.79)	81.4 (12.61)	85.19 (14.62)	0.245
24-h SBP, mm Hg	127.74 (12.57)	128.68 (13.84)	127.39 (12.16)	0.771
24-h DBP, mm Hg	77.37 (9.3)	75.64 (10.42)	78.01 (8.85)	0.310
24-h cSBP, mm Hg	116.47 (11.63)	116.8 (13.67)	116.34 (10.86)	0.883
24-h cDBP, mmHg	78.9 (9.45)	77.56 (10.42)	79.42 (9.09)	0.448
24-h PWV, m/s	9.63 (1.77)	10.60 (1.30)	9.27 (1.79)	0.006
24-h Alx75	25.65 (7.16)	25.6 (7.17)	25.67 (7.22)	0.984
cSVD score	2 (1-3)	3 (2-4)	2 (1-3)	<0.001
Lacunes baseline	47 (51.1)	17 (68)	30 (44.8)	0.047
Microbleeds baseline	26 (28.3)	14 (56)	12 (17.9)	<0.001
Periventricular WMH Fazekas	2 (1-2)	2 (2-3)	1 (1-2)	0.001
Deep WMH Fazekas	1 (1-2)	2 (1-2)	1 (0-1)	<0.001
Basal ganglia EPVS	2 (1-3)	2 (2-3)	2 (1-2)	<0.001

Table 1. Baseline demographic and clinical data in patients with and without new lesions.

Alx: augmentation index; DBP: diastolic blood pressure; EPVS: enlarged perivascular spaces; CSVD: cerebral small vessel disease; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale; PWV: pulse wave velocity; SBP: systolic blood pressure; WMH: white matter hyperintensities.

Values are expressed as n (%) for proportions and mean (SD) for continuous variables. Admission NIHSS, NT-proBNP, cSVD score, Periventricular WMH Fazekas, Deep WMH Fazekas and Basal ganglia EPVS are expressed as median (IQR).

\*NT-proBNP was available in 85 patients.

throughout life has been associated with prior microvascular lesions, as well as advanced age and high BP.<sup>24–26</sup> We have shown that in a cohort of patients with a RSSI, baseline cSVD burden was the main determinant for the appearance of new microbleeds and/or vascular lacunes after a follow-up period of 2 years. We also observed that arterial stiffness measured by 24-h PWV might play a role in the development of new lacunes and microbleeds but its effect was attenuated when age was taken into account.

Current data about the association between arterial stiffness and cSVD has come primarily from cross-sectional studies<sup>5-7,27,28</sup> and more longitudinal data are needed. Among the available hemodynamic parameters, only 24-h PWV showed some association with the development of new microvascular lesions, while no association was found for baseline brachial BP, central BP or AIx. Arterial stiffness is determined by aging and vascular risk factors,<sup>8</sup> and in our cohort of patient we found a very strong correlation between age and 24-h PWV. However, models that included 24-h PWV showed slightly better predictive performance compared to those incorporating age. Indeed, while the model that included age, 24-h PWV, hypercholesterolemia,

Table 2. Crude ORs of the most important variables
associated with the presence of new lacunes or microbleeds.

	OR (CI 95%)	p Value
Age	1.084 (1.028-1.142)	0.003
24-h PWV	1.620 (1.187-2.212)	0.002
NT-proBNP	1.004 (1.000-1.008)	0.061
Hypercholesterolemia	2.435 (0.954-6.214)	0.063
cSVD score	2.723 (1.687-4.394)	<0.001
Baseline lacunes	2.621 (0.995-6.903)	0.051
Baseline microbleeds	5.833 (2.131-15.964)	0.001
Fazekas scale	1.925 (1.352-2.741)	<0.001
Basal ganglia EPVS	3.238 (1.568-6.687)	0.002

cSVD: cerebral small vessel disease; EPVS: enlarged perivascular spaces; PWV: pulse wave velocity.

Table 3. Models with the highest predictive value based on the AUC (Model 1 AUC 0.854, model 2 AUC 0.852, model 3 AUC 0.843).

OR	CI 95%	p Value
		-
0.977	0.839-1.138	0.765
1.668	0.704-3.956	0.245
2.580	1.521-4.377	<0.001
2.684	0.863-8.340	0.088
1.483	1.022-2.153	0.038
2.542	1.515-4.267	<0.001
2.667	0.859-8.276	0.090
1.060	0.992-1.132	0.084
2.476	1.484-4.131	0.001
2.568	0.841-7.847	0.098
	OR 0.977 1.668 2.580 2.684 1.483 2.542 2.667 1.060 2.476 2.568	OR CI 95%   0.977 0.839-1.138   1.668 0.704-3.956   2.580 1.521-4.377   2.684 0.863-8.340   1.483 1.022-2.153   2.542 1.515-4.267   2.667 0.859-8.276   1.060 0.992-1.132   2.476 1.484-4.131   2.568 0.841-7.847

cSVD: cerebral small vessel disease; PWV: pulse wave velocity.

and cSVD score demonstrated the highest discriminative value, this value was nearly identical to that obtained when age was excluded from the model. However, the observed differences were marginal, limiting the practical significance of this findings. Furthermore, we have not been able to demonstrate and independent association of 24-h PWV and cSVD progression when age was taken into account, limiting the applicability of our results.

cSVD score and its different components showed a robust association with the presence of new lacunes or microbleeds. As anticipated, this association, was stronger for the presence of microbleeds at baseline, but it was not so prominent for lacunes. Although the presence of WMH and Basal ganglia EPVS also exhibited some degree of association with the outcome, it was the global cSVD score, the neuroimaging marker that showed a more accurate association with the occurrence of new lacunes or microbleeds, underscoring the intricate nature of cSVD.



**Figure 2.** Unadjusted and adjusted odds ratios (ORs) along with their corresponding confidence intervals (CIs) for the cSVD score and its different components. Lacunes and microbleeds are defined by their presence or absence on baseline MRI. WMH represents the sum of periventricular and deep white matter Fazekas scores, giving a value that ranges from 0 to 6. BG EPVS represents the score for enlarged perivascular spaces in basal ganglia. It ranges from 0 to 4. cSVD: cerebral small vessel disease; EPVS: enlarged perivascular spaces; WMH: white matter hyperintensities.

The strengths of our study are the consecutive inclusion of patients with RSSI in a short period of time and, as note before, a longitudinal design, compared to previous investigations that showed a transversal association between arterial stiffness and cSVD<sup>6,7,29–32</sup> Besides, our selection criteria, quite similar to those applied in forthcoming trials aimed study microvascular function in patients with cSVD<sup>33</sup> has probably enabled us to study a very homogeneous population of patients where RSSI was probably a manifestation of cSVD. Similarly, it is worth noting that all recurrent strokes occurred in the form of RSSI. Additionally, only four patients developed AF after follow-up and none of those patients had a recurrent stroke.

Our study has some limitations. On one hand, it is a single-center study with a small sample size, which has probably affected the strength of the associations that we have found, therefore our results must be interpreted with caution. Besides, as mentioned before, the follow-up period is probably too short for cSVD, a disease which typically progresses over several decades. However, this short period of follow-up probably explains the reduced number of dropouts for our primary objective. We also acknowledge that oscillometry, the method we used to measure PWV, tends to underestimate arterial stiffness in young subjects,<sup>34</sup> although this effect has been probably minimal in an elderly population like ours. On the other hand, oscillometry methods offer high reproducibility, without the operator-dependent variability that may occur with applanation tonometry.

In conclusion, our study shows that cSVD burden is a stronger predictor of cSVD progression than age or other hemodynamic parameters in patients with a RSSI. However, it is possible that arterial stiffness, indicated by PWV, as a consequence of aging, could also play a role in contributing to cSVD. Our study adds longitudinal data to previous knowledge, but larger series are probably needed to obtain a more accurate measure of the possible association between arterial stiffness and cSVD progression. Understanding whether arterial stiffness plays a role in cSVD progression could become pivotal in the future, particularly if targeted strategies for de-stiffening could be implemented.<sup>35</sup>

#### Acknowledgements

We thank CERCA Programme/Generalitat de Catalunya for institutional support.

## Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

#### Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This work was supported by a grant from the Fondo de Investigaciones Sanitarias of the Spanish Ministry of Health (PI17/1188). MGC was funded by the Department of Health of the Generalitat de Catalunya (grant SLT008/18/00032) by the call "Acció instrumental: Intensificació de professionals de la salut, modalitat de professionals sanitaris (infermeria i fisioteràpia)."

## Ethical approval

Ethical approval for this study was obtained from Bellvitge University Hospital clinical research ethics committee with protocol number PR134/17(CSI 17/25).

# Guarantor

MGC

#### Informed consent

Written informed consent was obtained from all subjects before the study.

## Contributorship

LM analyzed the data and drafted the manuscript. JJM, SMGS, CAG, and MAF participated in the inclusion of the patients and made a critical review of the manuscript. PB performed the echocardiograms. CM and LC reviewed and analyzed the brain MRIs. PC contributed to BP control of the patients. MLL assisted in performing the ABPM. MMB contributed to the design of the study and statistical analysis. PA contributed to the design of the study and BP control of the patients. MGC contributed to the design of the study and BP control of the manuscript.

### Data availability

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

# ORCID iDs

Carla Avellaneda-Gómez D https://orcid.org/0000-0003-4851-1224

Manuel Gómez-Choco 🕩 https://orcid.org/0000-0002-4191-7574

## Supplemental material

Supplemental material for this article is available online.

#### References

- Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013. *Lancet Neurol* 2023; 22: 602–618.
- Klarenbeek P, van Oostenbrugge RJ, Rouhl RPW, et al. Ambulatory blood pressure in patients with lacunar stroke. *Stroke* 2013; 44: 2995–2999.
- Lau KK, Li L, Schulz U, et al. Total small vessel disease score and risk of recurrent stroke. *Neurology* 2017; 88: 2260–2267.
- Georgakis MK, Fang R, Düring M, et al.; the DEMDAS Investigators. Cerebral small vessel disease burden and cognitive and functional outcomes after stroke: a multicenter prospective cohort study. *Alzheimers Dement* 2023; 19: 1152–1163.
- Zhai F-F, Ye Y-C, Chen S-Y, et al. Arterial stiffness and cerebral small vessel disease. *Front Neurol* 2018; 9: 723.
- Riba-Llena I, Jiménez-Balado J, Castañé X, et al. Arterial stiffness is associated with basal ganglia enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease load. *Stroke* 2018; 49: 1279–1281.
- Poels MMF, Zaccai K, Verwoert GC, et al. Arterial stiffness and cerebral small vessel disease. *Stroke* 2012; 43: 2637– 2642.
- Patrick AC and Timothy S, H Large-artery stiffness in health and disease. J Am Coll Cardiol 2019; 74: 1237–1263.
- 9. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness. *Hypertension* 2015; 66: 698– 722.
- Jochemsen HM, Muller M, Bots ML, et al.; On behalf of the SMART Study Group. Arterial stiffness and progression of structural brain changes: the SMART-MR study. *Neurology* 2015; 84: 448–455.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39: 3021– 3104.
- O'Brien E, Parati G and Stergiou G. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; 31: 2467.
- Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014; 32: 1359–1366.
- Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, et al. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements. *Blood Press Monit* 2013; 18: 173–176.

- 15. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2016; 29: 277–314.
- 16. Lang RM, Badano LP and Mor-Avi V. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 412–271.
- Kossaify A and Nasr M. Diastolic dysfunction and the new recommendations for echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function: summary of guidelines and novelties in diagnosis and grading. J Diagn Med Sonogr 2019; 35: 317–325.
- Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *Am J Neuroradiol* 1987; 8: 421 1–42426.
- Potter GM, Chappell FM, Morris Z, et al. Cerebral perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging: development of a qualitative rating scale and its observer reliability. *Cerebrovasc Dis* 2015; 39: 224–231.
- Staals J, Makin SDJ, Doubal FN, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology* 2014; 83: 1228–1234.
- Klarenbeek P, van Oostenbrugge RJ, Rouhl RPW, et al. Higher ambulatory blood pressure relates to new cerebral microbleeds. *Stroke* 2013; 44: 978–983.
- Hosmer DW Jr, Lemeshow S and Sturdivant RX. Applied logistic regression. *Wiley Ser Probab Stat.* Epub ahead of print 2019. DOI: 10.1002/9781118548387
- 23. Elahi FM, Wang MM and Meschia JF. Cerebral small vessel disease–related dementia: more questions than answers. *Stroke* 2023; 54: 648–660.
- 24. van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, et al. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences. *Stroke* 2008; 39: 2712–2719.

- Gouw AA, van der Flier WM, Fazekas F, et al. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period. *Stroke* 2008; 39: 1414–1420.
- Koton S, Schneider ALC, Windham BG, et al. Microvascular brain disease progression and risk of stroke. *Stroke* 2020; 51: 3264–3270.
- Ohmine T, Miwa Y, Yao H, et al. Association between arterial stiffness and cerebral white matter lesions in communitydwelling elderly subjects. *Hypertens Res* 2008; 31: 75–81.
- Bae J-H, Kim J-M, Park K-Y, et al. Association between arterial stiffness and the presence of cerebral small vessel disease markers. *Brain Behav* 2021; 11: e01935.
- 29. Liu T, Liu Y, Wang S, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is related to the total cerebral small-vessel disease score in an apparently healthy asymptomatic population. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29: 105221.
- Kim YB, Park K-Y, Chung P-W, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is associated with both acute and chronic cerebral small vessel disease. *Atherosclerosis* 2016; 245: 54–59.
- Henskens LHG, Kroon AA, van Oostenbrugge RJ, et al. Increased aortic pulse wave velocity is associated with silent cerebral small-vessel disease in hypertensive patients. *Hypertension* 2008; 52: 1120–1126.
- Webb AJS, Simoni M, Mazzucco S, et al. Increased cerebral arterial pulsatility in patients with leukoaraiosis. *Stroke* 2012; 43: 2631–2636.
- 33. Kopczak A, Stringer MS, van den Brink H, et al. The EffecTs of amlodipine and other blood PREssure lowering agents on microvascular FuncTion in small vessel diseases (TREAT-SVDs) trial: Study protocol for a randomised crossover trial. *Eur Stroke J* 2023; 8: 387–397.
- Del Giorno R, Troiani C, Gabutti S, et al. Comparing oscillometric and tonometric methods to assess pulse wave velocity: a population-based study. *Ann Med* 2021; 53: 1–16.
- Chen Y, Shen F, Liu J, et al. Arterial stiffness and stroke: de-stiffening strategy, a therapeutic target for stroke. *Stroke Vasc Neurol* 2017; 2: 65 1–72.

# MATERIAL ANEXO AL ARTICULO

	OR	CI 95%	P value
Age	1.020	0.852-1.223	0.828
NT-proBNP	1.001	0.995-1.006	0.779
cSVD score	2.343	1.349-4.069	0.003
24-h PWV	1.241	0.448-3.436	0.678
Age	1.058	0.991-1.129	0.090
NT-proBNP	1.001	0.996-1.006	0.692
cSVD score	2.311	1.348-3.960	0.002
Age	1.100	0.919-1.315	0.299
NT-proBNP	1.004	0.999-1.008	0.098
24-h PWV	0.901	0.322-2.518	0.842
Age	0.982	0.853-1.131	0.806
24-h PWV	1.571	0.692-3.571	0.280
cSVD score	2.501	1.502-4.165	<0.001
24-h PWV	1.380	0.961-1.980	0.081
cSVD score	2.376	1.386-4.073	0.002
NT-proBNP	1.001	0.995-1.006	0.816
Age	1.054	0.991-1.121	0.093
cSVD score	2.425	1.478-3.977	<0.001
Age	1.082	1.021-1.146	0.008
NT-proBNP	1.004	0.999-1.008	0.091
Age	1.038	0.907-1.187	0.589
24-h PWV	1.315	0.586-2.954	0.507
24-h PWV	1.529	1.103-2.119	0.011
NT-proBNP	1.003	0.999-1.007	0.144
24-h PWV	1.434	1.004-2.047	0.047
cSVD score	2.470	1.501-4.065	<0.001
cSVD score	2.587	1.529-4.376	<0.001
NT-proBNP	1.001	0.996-1.006	0.762

Supplemental table S1. The table displays odds ratios (OR) and their corresponding 95% confidence intervals (CI), along with p-values for each predictor variable. The first column lists the predictor variables for each row.

	R	Se	Sp	Global accuracy	AUC
Age NT-proBNP cSVD score, 24-h PWV	0.350	39	90	76.2	0.830
Age NT-proBNP cSVD score	0.352	39.1	87.1	74.1	0.831
Age NT-proBNP 24-h PWV	0.193	13	90.2	69	0.743
Age 24-h PWV cSVD score	0.369	48	89.4	78	0.836
24-h PWV cSVD score NT-proBNP	0.350	39	92	77.4	0.830
Age cSVD score	0.358	44	88	76.1	0.826
Age NT-proBNP	0.193	13	90.2	69	0.745
Age 24-h PWV	0.168	16	93.9	72.5	0.718
24-h PWV NT-proBNP	0.176	8.7	93.4	70.2	0.735
24-H PWV cSVDcscore	0.368	48	89.4	78	0.830
CSVD score NT-proBNP	0.311	30.4	93.5	76.5	0.817

Supplemental table S2.

Nagelkerke R Square, sensitivity, specificity, global accuracy, and area under the curve(AUC) of the predicted probabilities for all the potential models

# 4.3. Trabajo 3

ASSOCIATION BETWEEN BLOOD-BRAIN BARRIER PERMEABILITY AND CHANGES IN PULSE WAVE VELOCITY FOLLOWING A RECENT SMALL SUBCORTICAL INFARCT

Luis Mena Romo, Juan José Mengual, Carla Avellaneda-Gómez, Sonia María García-Sánchez, Maria Àngels Font, Caterina Montull , Laura Castrillo, Mercè Lleixa, Nuria Bargalló, Carlos Laredo, Sergio Amaro, Pedro Armario, Manuel Gómez-Choco

Hypertension Research

Journal Impact Factor (Web of Science) 4,3

Peripheral Vascular Diseases (15/96) Cuartil 1 Percentile 84,9

# ARTICLE



# Association between blood-brain barrier permeability and changes in pulse wave velocity following a recent small subcortical infarct

Luis Mena Romo<sup>1</sup> · Juan José Mengual<sup>1</sup> · Carla Avellaneda-Gómez<sup>1</sup> · Sonia María García-Sánchez<sup>1,2</sup> · Maria Àngels Font<sup>3</sup> · Caterina Montull<sup>4</sup> · Laura Castrillo<sup>4</sup> · Mercè Lleixa<sup>1</sup> · Nuria Bargalló<sup>5</sup> · Carlos Laredo<sup>6</sup> · Sergio Amaro<sup>7,8</sup> · Pedro Armario<sup>9,10</sup> · Manuel Gómez-Choco<sup>1,2</sup>

Received: 12 December 2023 / Revised: 27 March 2024 / Accepted: 4 June 2024 © The Author(s), under exclusive licence to The Japanese Society of Hypertension 2024

#### Abstract

Cerebral small vessel disease (cSVD) is associated with increased blood-brain barrier (BBB) permeability. We sought to evaluate whether arterial stiffness might be associated with BBB permeability in patients with cSVD. We assessed BBB permeability using Dynamic Contrast-Enhanced MRI (DCE-MRI) in 29 patients that had suffered a recent small subcortical infarct (RSSI). BBB permeability in the whole brain (WB), gray matter (GM) and white matter (WM) was assessed with the parameter Ktrans. We used ambulatory blood pressure monitoring to measure 24-h systolic blood pressure (24-h SBP), diastolic blood pressure (24-h DBP), and pulse wave velocity (24-h PWV) both after stroke and following a 2-year follow-up. The differences between both measurements were calculated as  $\Delta$ 24-h SBP,  $\Delta$ 24-h DBP and  $\Delta$ 24-h PWV. DCE-MRI was acquired at a median (IQR) of 24 (19–27) months after stroke. Median age was 66.7 (9.7) years, and 24 (83%) patients were men. Median (IQR)  $\Delta$ 24-h PWV was 0.3 (-0.1, 0.5) m/s. WB-Ktrans, GM-Ktrans, and WM-Ktrans were associated with  $\Delta$ 24-h PWV (Spearman's, r [95% CI], WB 0.651 [0.363–0.839]; GM 0.657 [0.373–0.845], WM 0.530[0.197–0.777]) but not with  $\Delta$ 24-h SBP or  $\Delta$ 24-h DBP. These associations remained significant after adjustment with linear regression models, controlling for age, sex, body mass index, and  $\Delta$ 24-h SBP (b[95% CI], WB 0.725[0.384–1.127], GM 0.629 [0.316–1.369], WM 0.865 [0.455–0.892]) or  $\Delta$ 24-h DBP (b[95% CI], WM 0.707 [0.370–1.103], GM 0.643 [0.352–1.371], WM 0.772 [0.367–0.834]). Our results suggest that an increment on arterial stiffness in the months following a RSSI might increase BBB permeability.

Keywords Arterial stiffness Cerebral small vessel disease DCE-MRI Pulse wave velocity Blood-brain barrier.

Supplementary information The online version contains supplementary material available at https://doi.org/10.1038/s41440-024-01764-x.

\* Manuel Gómez-Choco mgomezch@csi.cat

- <sup>1</sup> Neurology Department, Complex Hospitalari Universitari Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Spain
- <sup>2</sup> Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Spain
- <sup>3</sup> Neurology Department, Consorci Hospitalari de Vic, Vic, Spain
- <sup>4</sup> Radiology Department, Complex Hospitalari Universitari Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Spain
- <sup>5</sup> Radiology Department CDIC, Neuroradiology section, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

#### Published online: 28 June 2024

# Introduction

Cerebral small vessel disease (cSVD) refers to any pathologic process that damages end arteries, arterioles, venules and brain capillaries [1]. Lacunes, microbleeds, white matter hyperintensities (WMH), enlarged perivascular

- <sup>6</sup> Magnetic Resonance Imaging Core Facility, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain
- <sup>7</sup> Comprehensive Stroke Center, Institute of Neuroscience, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain
- <sup>8</sup> Neurociéncies Clíniques i Experimentals, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain
- <sup>9</sup> Internal Medicine Department, Complex Hospitalari Universitari Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Spain
- <sup>10</sup> Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

SPRINGER NATURE

Graphical Abstract



spaces (EPVS), brain atrophy and recent small subcortical infarcts (RSSI) are well-defined neuroimaging features of cSVD [2]. Increased Blood-Brain Barrier (BBB) permeability has been suggested among the potential physiopathological mechanisms involved in the development of cSVD and it is increased in patients with lacunar stroke and in normal-appearing white matter areas of patients with WMH [3, 4]. Age, high blood pressure and salt intake have been identified among the factors that can affect BBB integrity [5, 6]. With aging, elastic arteries get stiffer and there is an increased transmission of pulse pressure energy to the distal circulation. Arterial stiffness is one of the main determinants of increased pulsatility of the intracranial arteries [7, 8] and the increased pulsatility in intracranial arteries and veins has been associated with cSVD [9]. Pulsatile flow weakens the tight junctions between brain endothelial cells [10].

Increased arterial stiffness also affects other organs and vascular beds in the body, especially kidney and heart. In the kidney, it can increase the urinary albumin excretion (UAE), a marker of endothelial disfunction and increased capillary permeability. In the heart, it causes hypertrophy, diastolic dysfunction and increases natriuretic peptides [11].

NT-proBNP has been associated with total cSVD burden without clear evidence pointing to cardiac dysfunction as the intrinsic mechanism driving this association [12–14].

BBB permeability can be evaluated with Dynamic contrastenchanted MRI (DCE-MRI), an advanced neuroimaging technique that analyzes the exchange of gadolinium between the intra vascular and interstitial spaces with different pharmacokinetic models [15]. The aim of our study was to evaluate whether arterial stiffness is associated with BBB disruption.

# Material and methods

This study examines a subset of patients who were included in a larger study aimed to evaluate the role of arterial stiffness in the progression of cSVD [16]. Patients had suffered a RSSI defined by STRIVE criteria [17] and were included from November 2017 to July 2021. Inclusion and exclusion criteria have been described before [16]. Briefly, we excluded patients with known cardioembolic sources of emboli and with arterial stenosis equal or superior to 50% in the stroke territory after a standard work-up that included review of past medical records, intracranial and cervical vascular imaging (either MR angiography, CT angiography or ultrasonography), transthoracic echocardiography and 12-lead ECG. Patients with uncommon stroke etiologies such as arterial dissection, genetic disorders, vasculitis, coagulation or hematological disorders, or active cancer were also excluded. We collected clinical and demographical data at inclusion. Subsequently, patients were followed-up at 3 months, 1 year and 2 years after inclusion. UAE, NT-proBNP and 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) measurements were obtained both at inclusion and after 2 years of follow-up. DCE-MRI was consecutively offered to the patients when they came to follow-up visits from December 2019 to March 2021.

NT-proBNP was measured with a sandwich electrochemiluminescence automated immunoassay that uses two monoclonal antibodies with a Cobas e411 analyser (Roche diagnostics, Germany) following instructions recommended by the manufacturer. UAE was measured by turbidimitry in local laboratory according to current recommended standards and was determined as the ratio of albumin to creatinine in one spot first-morning void urine sample [18].

24-h ABPM was performed on a routine activity day after hospital discharge (7 to 30 days after stroke) by means of a Mobil-O-Graph PWV (IEM, Stolberg, Germany) device. We followed the recommendations of the European Society of Hypertension practice guidelines for ABPM [19]. The planned frequency measurement was every 20 min during the daytime and every 30 min during the night-time. The methodology for Pulse Wave Velocity (PWV) estimation has been previously reported and validated against invasive methods [20]. All subjects included had recordings of good technical quality (at least 80% of valid readings).

RSSI diagnosis was performed with a Phillips Achieva 1.5 T MRI machine. The study included T1 (TR = 450 ms, TE 15 ms, slice thickness 5 mm), T2 (TR = 3600 ms, TE 120 ms, slice thickness 5 mm), FLAIR (TR = 110,00 ms, TE 140 ms, slice thickness 5 mm), DWI (b-values of 0 and 1000, 5 mm section thickness and 108 × 109 matrix), T2\* (GRE, TR/TE 756/23 ms, matrix 236 × 167; sections 24, FoV 235 × 209 mm, FA 18°, slice thickness 5 mm) and susceptibility-weighted sequences (TR/TE x35/50 ms. matrix 256 × 256, sections 10, FoV 64 × 23 cm, FA 15<sup>a</sup>, slice thickness 2 mm). Two experienced neuroradiologists (CM, LC) blinded to clinical data assessed the presence of the acute infarct, maximun axial diameter on DWI sequences and the presence of neuroimaging markers of cSVD: lacunes, WMH, microbleeds and EPVS [21].

DCE-MRI studies were acquired with a Siemens Magnetometer Skyra 3 T MRI using a 32- channel head coil. The protocol included: T1w MPRAGE (matrix 256 × 256, 208 sag slices,  $0.9 \times 0.9 \times 0.9$  mm, TR/TE/TI 1800/2.1/1000 ms, FA 8), axial FLAIR pre- and post-contrast injection (matrix 256 × 256, 45 slices,  $0.9 \times 0.9 \times 3.0$  mm, TR/TE/TI 9000/133/2500 ms, FA 150), DWI (matrix 122 ×

122, 60 slices,  $1.4 \times 1.4 \times 3.0$  mm, b = 0 and 1000 s/mm2 TR/TE1/TE2 8780/61/97 ms, FA 180), Time Of Flight (matrix 400 × 400, 36 slices, 0.5 × 0.5 × 0.5 mm, TR/TE 21/ 3.5 ms, FA 18) and a Dynamic Contrast Enhanced MRI perfusion (144 volumes, matrix 144 × 192, 44 slices, 1.2 × 1.2 × 3.0 mm, TR/TE 4.92/1.79, FA 15, total acq. time 13:03) including a variable flip angle axial T1-weighted spoiled gradient echo sequence T1 (with exact same parameters and resolution as DCE-MRI acquisition and 8 different FA:1,3,5,7,9,11,13 and 15°). Patients received an intravenous bolus injection of Gadobutrol (Gadovist, Bayer, Germany), at a dose of 0.1 mmol/kg followed by a 10-ml saline flush. Vascular input function was semiautomatically selected in the superior sagittal sinus and T1 mapping parametric fitting and DCE-MRI data were processed with ROCKETSHIP software [15, 22]. Patlak pharmacokinetic model was used to obtain BBB permeability maps (Ktrans). Gray Matter (GM), White Matter (WM) and Whole Brain (WB) segmentations were obtained with SPM12 and mean Ktrans values were extracted in each of them.

The study was approved by Bellvitge University Hospital clinical research ethics committee with protocol number PR134/17(CSI 17/25). Patients were included in the study after signing informed consent. Our study is reported in accordance with the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines.

#### Statistical analysis

Continuous variables and ordinal variables were described by the mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) as appropriate. For follow up we calculated the  $\Delta$  variables as the difference between the 2-years follow up variable and the baseline variable. For instance,  $\Delta$ 24-h SBP= Follow-up 24-h SBP- baseline 24-h SBP. For all comparisons between groups, the  $\chi^2$  test, or the Fisher exact test whenever necessary, were applied for categorical variables. Continuous variables were tested for normality with the Kolmogorov-Smirnov test, and then compared between groups using a t-test or a Mann-Whitney U test. We used Spearman's test for correlations between continuous variables. All tests were conducted as two-sided and p values < 0.05 were considered significant. Due to the limited sample size, we did not apply any imputation method to replace missing data. To adjust for potential confounding variables, we performed a linear regression analysis. Data analysis was performed using the IBM SPSS Statistics package, version 26.

# Results

DCE-MRI was performed in 29 patients, median (IQR) 24(19-27) months after RSSI diagnosis. Baseline

Table 1 Baseline demographic and clinical characteristics

Characteristics	All patients $(n = 29)$
Age, years	66.7(9.7)
Sex, male	24 (83)
BMI	29.2 (3.4)
Hypertension	22 (76)
Diabetes	9 (31)
Hypercholesterolemia	12 (41)
Tobacco use	
-Current	6 (21)
-Previous (≥ 1 year)	10 (35)
Ischemic heart disease	1 (3)
NT-proBNP, pg/ml	52 (24-108)
UAE ≥30 mg/g	6 (20)
24-h SBP, mm Hg	128.7 (11.9)
24-h DBP, mm Hg	78.4 (8.7)
24-h PWV, m/s	9.6 (1.5)
cSVD score	2 (1-3)

Values are expressed as n (%) for proportions and mean (SD) for continuous variables. NT-proBNP and cSVD score were expressed as median (IQR)

*BMI* Body mass index, *cSVD* cerebral small vessel disease, *DBP* diastolic blood pressure, *PWV* pulse wave velocity, *SBP* systolic blood pressure, *UAE* urinary albumin excretion

Table 2 Spearman's correlation

	WB-Ktrans $(n = 29)$	GM-Ktrans $(n = 29)$	WM-Ktrans $(n = 29)$
Age	0.322, p = 0.083	0.327, p = 0.077	0.352, p = 0.056
24-h SBP	-0.082, p = 0.666	-0.145, p = 0.446	0.023, <i>p</i> = 0.905
24-h DBP 24-h PWV NT-proBNP	0.147, p = 0.439 0.110, p = 0.563 0.067, p = 0.751	0.085, p = 0.655 0.117, p = 0.539 0.079, p = 0.706	0.198, <i>p</i> = 0.295 0.188, <i>p</i> = 0.320 0.115, <i>p</i> = 0.585
UAE	-0.158, p = 0.406	-0.178, p = 0.346	-0.107, p = 0.574

Baseline variables and Ktrans values

DBP diastolic blood pressure, PWV pulse wave velocity, SBP systolic blood pressure, UAE urinary albumin excretion

demographical and clinical characteristics are described in Table 1. WB-Ktrans, GM-Ktrans and WM-Ktrans were not correlated with age, 24-h SBP, 24-h DBP, 24-h PWV, NTproBNP or UAE at inclusion (Table 2). Upon hospital discharge, prescribed antihypertensive drugs were distributed as follows: ≥3 antihypertensive drugs were given to 7 patients (24.1%), 2 drugs to 13 patients (44.8%), and 1 drug to 9 patients (31%). The most commonly prescribed drugs were blockers of the renin-angiotensin system (ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers) for 27 patients (93.1%), followed by calcium channels blockers for 16 patients (55.2%) and diuretics for 8 patients (27.6%).

The median (IQR) change in 24-h PWV ( $\Delta$ 24-h PWV) over 2 years was 0.3 (-0.1,0.5) m/s. WB-Ktrans, GM-Ktrans and WM-Ktrans values were higher in patients in the third  $\Delta$ 24-h PWV tercile (>0.5 m/s) compared to patients in the second (0.1-0.5 m/s) and first (<0.1 m/s) terciles (Table 3, Fig. 1). BMI was neither equally distributed between the terciles, being highest in the third tercile (Table 3).

WB-Ktrans (r = 0.651, 95% CI 0.363–0.839, p < 0.0001, Spearman's test), GM-Ktrans (r = 0.657, 95% CI 0.373– 0.845, p < 0.0001, Spearman's test) and WB-Ktrans (r = 0.530, 95% CI 0.197–0.777, p = 0.003 Spearman's test) were associated with  $\Delta$  24-h PWV, but not with  $\Delta$ 24h-SBP,  $\Delta$ 24h-DBP,  $\Delta$ NT-proBNP or  $\Delta$ UAE (Table 4). After adjustment by potential confounding factors, linear regression showed that WB-Ktrans, GM-Ktrans and WM-Ktrans remained associated with  $\Delta$ 24-h PWV (Table 5).

# Discussion

In this cohort of patients with a previous RSSI, we show that the increase on arterial stiffness over the following months was associated with increased BBB permeability, as measured using DCE-MRI. BBB permeability is increased in patients with cSVD [23] and this phenomenon is believed to play an important role in the development and progression of this condition [24]. However, the specific mechanisms underlying the augmented BBB permeability in patients with cSVD have not been fully elucidated. The increased arterial stiffness associated with aging and vascular risk factors results in an enhanced transmission of pulsatile energy to distal small brain vessels and it might potentially contribute to increased BBB permeability [11, 25]. PWV, an established measure of arterial stiffness, increases with age, particularly during the later decades of life [8].

This association was observed even after a short followup period if a significant increase on PWV was observed. Although some other factors might have not been taken into account, it is important to note that our results are consistent and maintained even after adjusting by age, an important determinant of BBB permeability [26], and changes on blood pressure values during the follow-up. We have also observed a progressive effect of arterial stiffness on BBB permeability. Notably, patients in the third  $\Delta$ 24-h PWV tercile exhibited higher BBB permeability compared to those in the second tercile, while patients in the second tercile show higher BBB permeability than those in the first tercile. Association between blood-brain barrier permeability and changes in pulse wave velocity following a...

I able 3 Baseline and follow-up characteristics according to different  $\Delta$  24-h PWV tertiles

	1st tercile $(n = 9)$	2nd tercile ( $n = 10$ )	3rd tercile $(n = 10)$	P value
Age, years	61.9 (10.0)	67.2 (8.9)	70.5 (9.2)	0.153
Sex, male	9 (100)	6 (60)	9 (90)	0.053
BMI	28.9 (3.2)	27.3 (3.4)	31.3 (2.7)	0.029
Hypertension	5 (56)	8 (80)	9 (90)	0.201
Diabetes	5(56)	3 (30)	1 (10)	0.100
Hypercholesterolemia	6(67)	4 (40)	2 (20)	0.119
Baseline 24-h SBP, mm Hg	135.6 (14.0)	124.8 (9.9)	126.3 (10.1)	0.140
Baseline 24-h DBP, mm Hg	83.8 (11.0)	74.3 (6.7)	77.8 (6.2)	0.096
Baseline NT-proBNP, pg/ml	37.5 (20-237)	60 (42-165)	50 (21-105)	0.632
Baseline UAE ≥ 30 mg/g	2 (22)	1 (10)	3 (30)	0.539
$\Delta$ 24-h SBP, mm Hg	15.2 (10.7)	2.9 (4.3)	-4.5 (14.4)	0.004
$\Delta$ 24-h DBP, mm Hg	9.33 (8.56)	2.0 (5.06)	4.21 (8.77)	0.035
$\Delta$ NT-proBNP, pg/ml	37.2 (141.5)	9.6 (69.0)	-25.9 (58.8)	0.137
$\Delta$ UAE, mg/g	3.1 (14.1)	12.7 (106.4)	-15.1 (25.9)	0.293
cSVD score	2 (0-2)	2 (1-3)	2 (1-2)	0.579
RSSI size, mm	10.5 (5.3-15.4)	10.1 (8.4-14.2)	8.8 (7.1-12.2)	0.784
Fazekas	3 (1-3)	3 (2.5-4)	2 (2-3)	0.132
Lacunes	5 (55.6)	7 (70.0)	6 (60.0)	0.800
Microbleeds	1 (11.1)	3 (30.0)	2 (20.0)	0.596
BG EPVS	2 (1-2)	2 (1.8-2.3)	2 (1.8-2.3)	0.695
CSO EPVS	2 (1.5-3)	1 (1-4)	2 (1-3)	0.590
WB ktrans, 10 <sup>-3</sup> min <sup>-1</sup>	1.32 (0.44)	1.58 (0.43)	1.80 (0.74)	0.002
GM Ktrans, 10 <sup>-3</sup> min <sup>-1</sup>	1.87 (0.61)	2.39 (0.61)	3.37 (0.91)	0.001
WM Ktrans, 10 <sup>-3</sup> min <sup>-1</sup>	0.48 (0.29)	0.46 (0.15)	1.07 (0.76)	0.014

Values are expressed as n (%) for proportions and mean (SD) for continuous variables. NT-proBNP and cSVD score were expressed as median (IQR). Proportions were compared using the Chi-square test, while continuous variables were compared using the Kruskal-Wallis test

*BG EPVS* basal ganglia enlarged perivascular spaces, *BMI* Body mass index, *CSO EPVS* centrum semiovale enlarged perivascular spaces, *cSVD* cerebral small vessel disease, *DBP* diastolic blood pressure, *GM* Gray matter, *PWV* pulse wave velocity, *RSSI* recent small subcortical infarct, *SBP* systolic blood pressure, *UAE* Urinary albumin excretion, *WB* Whole brain, *WM* White matter

We consider that our study offers solid evidence regarding the potential association between arterial stiffness and BBB permeability, a phenomenon that can be potentially involved in the development of cSVD. Only  $\Delta$ 24-h PWV but neither  $\Delta$ 24-h SBP nor  $\Delta$ 24-h DBP were associated with BBB permeability measured by DCE-MRI.

Studies investigating different blood pressure control strategies in the development of cSVD have encountered challenges in demonstrating a significant effect, often requiring large sample sizes or long observation periods due to the modest impact observed [27, 28]. Our results suggest that the progression of arterial stiffness over time might exert a more influential role than blood pressure values alone, independent of their levels. These results go in the same direction that a recently published study that shows that even in patients with normal BP pressure, arterial stiffness is a strong determinant of cSVD [29]. Therefore, there is growing evidence to suggest that medications targeting the reduction of arterial stiffness, rather than solely

focusing on blood pressure control, could have a more pronounced effect in mitigating the advancement of cerebral small vessel disease (cSVD) [30, 31].

One of the main strengths of our study is the evaluation of a fairly homogeneous population of patients with RSSI likely caused by cSVD. Additionally, we employed a cuffbased method to evaluate 24-h PWV. This approach offers improved reproducibility during follow-up assessments, as it eliminates operator-dependent discrepancies that may arise when using applanation tonometry.

The study has two primary limitations that need to be acknowledged. Firstly, the small sample size poses a limitation, potentially impacting the generalizability of our findings. Secondly, there was a slight variability regarding the timing of DCE-MRI acquisition after acute stroke, primarily due to limited accessibility to this investigational MRI technique. However, all the scans were obtained more than 6 months after the index stroke, a period of time when BBB changes associated with the acute stroke have already



Fig. 1 A Boxplot of Ktrans values for WB, GM and WM depending on the different  $\Delta$  24-h PWV terciles. Ktrans values are expressed as  $10^{-3}$  min<sup>-1</sup>. B We can see patient examples for each tercile category

for T1w MPRAGE sequence, GM-WM segmentation and BBB permeability maps. BBB Blood-brain barrier, GM gray matter, WB Whole brain, WM White matter

	WB-Ktrans $(n = 29)$	GM-ktrans $(n = 29)$	WM-Ktrans $(n = 29)$
Δ24-h SBP	-0.255, p = 0.175	-0.276, <i>p</i> = 0.139	-0.133, p = 0.482
$\Delta$ 24-h DBP	-0.142, <i>p</i> = 0.453	-0.166, p = 0.379	-0.021, p = 0.911
$\Delta$ 24-h PWV	0.651, <i>p</i> < 0.001	0.657, <i>p</i> < 0.001	0.530, p = 0.003
$\Delta$ NT-proBNP	-0.134, <i>p</i> = 0.524	-0.192, p = 0.358	-0.042, p = 0.844
ΔUAE	-0.035, p = 0.856	-0.054, p = 0.782	-0.026, p = 0.894

Change in variables over follow-up and K-trans values

DBP diastolic blood pressure, PWV pulse wave velocity, SBP systolic blood pressure, UAE urinary albumin excretion

Table 5 Linear regression models

Table 4 Spearman's correlation

	Unadjusted	Model 1 <sup>a</sup>	Model 2 <sup>b</sup>	Model 3 <sup>c</sup>
WB-Ktrans	0.683 (0.411-1.013) <i>p</i> < 0.001	0.708 (0.398-1.078) <i>P</i> < 0.001	0.725 (0.384-1.127) <i>P</i> < 0.001	0.707 (0.370-1.103) <i>P</i> < 0.001
GM-Ktrans	0.619 (0.414-1.244) <i>P</i> < 0.001	0.637 (0.375 - 1.332) p = 0.001	0.629 (0.316-1.369) <i>p</i> = 0.003	0.643 (0.351 - 1.371) p = 0.002
WM-Ktrans	0.745 (0.375-0.785) <i>P</i> < 0.001	0.785 (0.383 - 0.840) p < 0.001	0.865 (0.455-0.892) <i>p</i> < 0.001	$0.772 \ (0.367 - 0.834) \ p < 0.001$

Correlation between Ktrans values and  $\Delta$  24-h PWV

<sup>a</sup>Adjusted by age at inclusion and sex

 $^{\text{b}}\text{Adjusted}$  by age at inclusion, sex, BMI, and  $\Delta\text{24-h}$  SBP

°Adjusted by age at inclusion, sex, BMI and  $\Delta$ 24-h DBP

vanished and are unlikely to alter the main results and interpretations of the study [3, 32]. Further research with larger sample sizes and closest control over the timing of DCE-MRI scans should be planned in the future.

In summary, changes on arterial stiffness after a RSSI showed a strong correlation with BBB permeability, which may play a pivotal role in the development of cSVD.

Strategies aimed to minimize the progression of arterial stiffness must be warranted in patients with cSVD and DCE-MRI might be used as a surrogate marker on their evaluation. Longer series, with a larger number of patients, follow-up of BBB permeability changes and collection of clinical outcomes such as stroke and cognitive decline must be addressed in the future to unravel the contribution of arterial stiffness and BBB permeability to the progression of cSVD.

Acknowledgements We thank CERCA Programme / Generalitat de Catalunya for institutional support. We thank all the personnel at Alomar center for the technical support.

Funding This work was supported by a grant from the Fondo de Investigaciones Sanitarias of the Spanish Ministry of Health (PI17/1188). MGC was funded by the Department of Health of the Generalitat de Catalunya (grant SLT008/18/00032) by the call "Acció instrumental: Intensificació de professionals de la salut, modalitat de professionals sanitaris (infermeria I fisioteràpia)".

#### Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare no competing interests.

## References

- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. Lancet Neurol. 2010;9:689–701. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10) 70104-6.
- Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, Chen C, Cordonnier C, de Leeuw FE, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013. Lancet Neurol. 2023;22:602–18. https://www.sciencedirect.com/science/article/ pii/S147444222300131X.
- Wardlaw JM, Doubal F, Armitage P, Chappell F, Carpenter T, Muñoz Maniega S, et al. Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction. Ann Neurol. 2009;65:194–202. https://doi.org/10.1002/ana.21549.
- Wong SM, Jansen JFA, Zhang CE, Hoff EI, Staals J, van Oostenbrugge RJ, et al. Blood-brain barrier impairment and hypoperfusion are linked in cerebral small vessel disease. Neurology. 2019;92:e1669 LP-e1677. http://n.neurology.org/content/92/15/ e1669.abstract.
- Muñoz Maniega S, Chappell FM, Valdés Hernández MC, Armitage PA, Makin SD, Heye AK, et al. Integrity of normal-appearing white matter: Influence of age, visible lesion burden and hypertension in patients with small-vessel disease. J Cereb Blood Flow Metab. 2016;37:644–56. https://doi.org/10.1177/0271678X16635657.
- Heye AK, Thrippleton MJ, Chappell FM, Valdés Hernández MdelC, Armitage PA, Makin SD, et al. Blood pressure and sodium: Association with MRI markers in cerebral small vessel disease. J Cereb Blood Flow Metab. 2015;36:264–74. https://doi. org/10.1038/jcbfm.2015.64.
- Webb AJS, Simoni M, Mazzucco S, Kuker W, Schulz U, Rothwell PM. Increased cerebral arterial pulsatility in patients with leukoaraiosis. Stroke. 2012;43:2631–6. https://doi.org/10. 1161/STROKEAHA.112.655837.
- Webb AJS, Lawson A, Wartolowska K, Mazzucco S, Rothwell PM. Aortic stiffness, pulse pressure, and cerebral pulsatility progress despite best medical management: the OXVASC cohort. Stroke. 2022;53:1310-7. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.035560.
- Shi Y, Thrippleton MJ, Blair GW, Dickie DA, Marshall I, Hamilton I, et al. Small vessel disease is associated with altered cerebrovascular pulsatility but not resting cerebral blood flow. J Cereb Blood Flow Metab. 2018;40:85–99. https://doi.org/10. 1177/0271678X18803956.
- 10. Garcia-Polite F, Martorell J, Del Rey-Puech P, Melgar-Lesmes P, O'Brien CC, Roquer J, et al. Pulsatility and high shear stress

deteriorate barrier phenotype in brain microvascular endothelium. J Cereb Blood Flow Metab. 2016;37:2614–25. https://doi.org/10. 1177/0271678X16672482.

- CJ A, Patrick S, Timothy H, Raymond T. Large-artery stiffness in health and disease. J Am Coll Cardiol. 2019;74:1237–63. https:// doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.012.
- Vilar-Bergua A, Riba-Llena I, Penalba A, Cruz LM, Jiménez-Balado J, Montaner J, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and subclinical brain small vessel disease. Neurology. 2016;87:2533 LP-2539. http://n.neurology.org/content/87/24/ 2533.abstract.
- Gómez-Choco M, Mena L, Font MÀ, Mengual JJ, Garcia-Sanchez SM, Avellaneda C, et al. NT-proBNP, cerebral small vessel disease and cardiac function in patients with a recent lacunar infarct. J Hum Hypertens. 2023;37:62–7. https://doi.org/ 10.1038/s41371-021-00648-8.
- Bohara M, Kambe Y, Nagayama T, Tokimura H, Arita K, Miyata A. C-type natriuretic peptide modulates permeability of the blood-brain barrier. J Cereb Blood Flow Metab. 2014;34:589–96. https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.234.
- Thrippleton MJ, Backes WH, Sourbron S, Ingrisch M, van Osch MJP, Dichgans M, et al. Quantifying blood-brain barrier leakage in small vessel disease: review and consensus recommendations. Alzheimer's Dement. 2019;15:840–58. https://www.sciencedirect. com/science/article/pii/S1552526019300457.
- Mena L, Mengual JJ, García-Sánchez SM, Avellaneda-Gómez C, Font MÀ, Montull C, et al. Relationship of arterial stiffness and baseline vascular burden with new lacunes and microbleeds: a longitudinal cohort study. Eur Stroke J. 2023;23969873231207764. Available from: https://doi.org/10.1177/23969873231207764.
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. Lancet Neurol. 2013;12:822–38. https://doi.org/10.1016/ S1474-4422(13)70124-8.
- Fernández-Llama P, Pareja J, Yun S, Vázquez S, Oliveras A, Armario P, et al. Cuff-based oscillometric central and brachial blood pressures obtained through ABPM are similarly associated with renal organ damage in arterial hypertension. Kidney Blood Press Res. 2017;42:1068–77. https://doi.org/10.1159/000485595.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;39:3021–104. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339.
- Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, Mayer C, Eber B, Weber T. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements. Blood Press Monit. 2013;18. Available from: https://journals.lww.com/ bpmonitoring/fulltext/2013/06000/oscillometric\_estimation\_of\_a ortic pulse wave.9.aspx.
- Klarenbeek P, van Oostenbrugge RJ, Rouhl RPW, Knottnerus ILH, Staals J. Ambulatory blood pressure in patients with lacunar stroke. Stroke. 2013;44:2995–9. https://doi.org/10.1161/ STROKEAHA.113.002545.
- Barnes SR, Ng TSC, Santa-Maria N, Montagne A, Zlokovic BV, Jacobs RE. ROCKETSHIP: a flexible and modular software tool for the planning, processing and analysis of dynamic MRI studies. BMC Med Imaging. 2015;15:19 https://doi.org/10.1186/s12880-015-0062-3.
- Wardlaw JM, Makin SJ, Valdés Hernández MC, Armitage PA, Heye AK, Chappell FM, et al. Blood-brain barrier failure as a core mechanism in cerebral small vessel disease and dementia: evidence from a cohort study. Alzheimer's Dement. 2017;13:634–43. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.006.

SPRINGER NATURE

- 24. Kerkhofs D, Wong SM, Zhang E, Staals J, Jansen JFA, van Oostenbrugge RJ, et al. Baseline blood-brain barrier leakage and longitudinal microstructural tissue damage in the periphery of white matter hyperintensities. Neurology. 2021;96:e2192 LPe2200. http://n.neurology.org/content/96/17/e2192.abstract.
- Muhire G, Iulita MF, Vallerand D, Youwakim J, Gratuze M, Petry FR, et al. Arterial stiffness due to carotid calcification disrupts cerebral blood flow regulation and leads to cognitive deficits. J Am Heart Assoc. 2019;8:e011630. https://doi.org/10.1161/JAHA. 118.011630.
- Verheggen ICM, de Jong JJA, van Boxtel MPJ, Gronenschild EHBM, Palm WM, Postma AA, et al. Increase in blood-brain barrier leakage in healthy, older adults. GeroScience. 2020;42:1183-93. https://doi.org/10.1007/s11357-020-00211-2.
- Group TSMI for the SR. Association of intensive vs standard blood pressure control with cerebral white matter lesions. JAMA. 2019;322:524–34. https://doi.org/10.1001/jama.2019.10551.
- White WB, Wakefield DB, Moscufo N, Guttmann CRG, Kaplan RF, Bohannon RW, et al. Effects of intensive versus standard ambulatory blood pressure control on cerebrovascular outcomes in older people (INFINITY). Circulation. 2019;140:1626–35. https:// doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041603.
- Miyagi T, Ishida A, Shinzato T, Ohya Y. Arterial stiffness is associated with small vessel disease irrespective of blood pressure in stroke-free individuals. Stroke. 2023;54:2814–21. https://doi. org/10.1161/STROKEAHA.123.042512.
- 30. Goldstein ED, Wolcott Z, Garg G, Navarro K, Delic A, Yaghi S, et al. Effect of antihypertensives by class on cerebral small vessel

disease: a post hoc analysis of SPRINT-MIND. Stroke 2022;53:2435-40. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121. 037997.

- Kopczak A, Stringer MS, van den Brink H, Kerkhofs D, Blair GW, van Dinther M, et al. The effects of amlodipine and other blood pressure lowering agents on microvascular function in small vessel diseases (TREAT-SVDs) trial: study protocol for a randomised crossover trial. Eur Stroke J. 2022;8:387–97. https://doi. org/10.1177/23969873221143570. Available from.
- 32. Bernardo-Castro S, Sousa JA, Brás A, Cecília C, Rodrigues B, Almendra L, et al. Pathophysiology of blood-brain barrier permeability throughout the different stages of ischemic stroke and its implication on hemorrhagic transformation and recovery. Front Neurol. 2020. Available from: https://www.frontiersin.org/a rticles/10.3389/fneur.2020.594672

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

SPRINGER NATURE

# MATERIAL ANEXO AL ARTICULO



Supplemental figure 1: Magnetic Resonance Imaging Signal Analysis with Contrast Agent. The first row displays T1-weighted signal intensity in arbitrary units (a.u.) for both the brain(region of interest-ROI) and the arterial input function (AIF). The second row illustrates the pre-filtering R1 maps, showing signal attenuation over time. The third row converts this signal into relaxivity (R1) for both the tissue (ROI) and plasma (AIF). It represents the dilerence between the R1 value before the contrast agent is administered and after. Lastly, the fourth row depicts the concentration of the contrast agent (Ct for tissue and Cp for plasma), resulting from the conversion of the R1 signal into a quantitative measure of the agent's concentration in the tissue and plasma.

# 5. DISCUSIÓN

Los tres trabajos presentados se centran en una cohorte de pacientes que han sufrido un ictus lacunar como una probable manifestación de la ECPV. En primer lugar, se analiza de manera transversal la presencia de biomarcadores sanguíneos (NT-proBNP) y su relación con la gravedad de la ECPV, y si esta relación es independiente a la presencia de cardiopatía estructural. En segundo lugar, se siguen longitudinalmente los parámetros hemodinámicos en relación con la rigidez arterial que podrían predecir la progresión de la EVPV. En tercer lugar, se valora la permeabilidad de la BHE y su potencial asociación con parámetros de rigidez arterial.

La ECPV es un problema de salud pública tanto por su elevada prevalencia como por su papel en el desarrollo de deterioro cognitivo, eventos vasculares y discapacidad. La prevalencia de ECPV aumenta con la edad, estando presente en aproximadamente el 5% de los sujetos mayores de 50 años y prácticamente en casi todas las personas nonagenarias. Por ello, debido al envejecimiento de la población, es esperable que la ECPV y sus consecuencias aumenten en los próximos años (129,130). Por ello, entender en profundidad la fisiopatología de la ECPV y los mecanismos que pueden favorecer su progresión son fundamentales para poder desarrollar estrategias preventivas adecuadas. (131–133)

La rigidez arterial, un fenómeno que se acrecienta con la edad puede jugar un papel fundamental en el desarrollo y progresión de la ECPV. El mecanismo propuesto es una mayor transmisión de la energía de la onda del pulso a la microcirculación cerebral.

# 5.1. Relación entre la ECPV, rigidez arterial, NTproBNP y función cardiaca.

El NT-proBNP es un péptido liberado por los miocitos atriales y ventriculares, que se ha asociado con ictus de origen cardioembólico y que ha sido descrito también como un factor predictor de mortalidad y pronóstico funcional en los ictus isquémicos (134,135) o de deterioro neurológico en pacientes que han recibido tratamiento trombolítico (136).

Numerosos estudios transversales han mostrado que la ECPV se asocia con la rigidez arterial sistémica y la PA. En un estudio realizado en población general, Poels y col. nos mostraban en 2012 que la rigidez arterial medida mediante la VOP se asociaba con la extensión de las WMH, aunque no lograba encontrar asociación para la presencia de lagunas o microsangrados. Esta asociación era más importante en aquellos pacientes con HTA no controlada (137). En otro estudio en el que se evaluó la PA mediante monitorización ambulatoria, Klarenbeek y col. nos mostraron también que los valores de PA se correlacionaban con la carga de daño microvascular medida mediante la puntuación de ECPV (28). Posteriormente otros autores, han mostrado que la VOP se asocia también con otros marcadores de ECPV, como las lagunas y EPVS, pero no para la presencia de microsangrados (138,139).

Respecto a la relación de la ECPV con el NT-proBNP, 2 trabajos realizados en pacientes hipertensos sin antecedente de ictus nos muestran una asociación entre los valores de NT-proBNP y la presencia de marcadores de neuroimagen de la ECPV (140,141). En pacientes con ictus isquémico, Tomita y col en 2008 (142) nos mostraron que los niveles de NT-proBNP dentro de las 48 h posteriores al inicio del ictus aumentaron en 54 pacientes con ictus isquémico en comparación con los controles. Ese estudio incluyó pacientes con aterosclerosis de gran vaso y etiología de pequeño vaso, y el aumento de NT-proBNP se asoció con la gravedad clínica del ictus y el volumen del infarto, pero no con la enfermedad cardíaca (74). García-Carmona y col (143) en un estudio reciente llevado a cabo en 207 pacientes con un primer ictus isquémico
observaron que niveles plasmáticos > 499 pg/mL se asociaron de forma independiente a etiología cardioembólica.

En nuestro primer trabajo se realizó un análisis transversal de 100 pacientes dentro de los 30 primeros días tras un ictus lacunar reciente. En este trabajo pudimos observar como aquellos pacientes con mayor puntuación de ECPV presentaban valores más elevados de VOP, hallazgo en línea con lo ya descrito en la literatura. Además, se evidenció una correlación positiva entre la puntuación de ECPV y el NT-proBNP, de forma que aquellos pacientes con puntuaciones de ECPV más elevadas tenían valores más elevados de NT-proBNP. Cuando se analizaron por separado los diferentes componentes de la puntuación de ECPV se pudo observar que los valores de NT-proBNP eran más elevados en aquellos pacientes que presentaban microsagrandos, WMH más extensas y EPVS, pero no se observaron diferencias para la presencia de lagunas o el número de estas. De forma notable, los valores de NT-proBNP fueron más elevados a medida que los pacientes acumulaban más microsangrados, y puntuaciones de Fazekas y de EPVS más elevados.

Los resultados de nuestro trabajo confirman la relación descrita en trabajos previos entre el biomarcador NT-proBNP y la ECPV (140,141). Aunque realizado en una población de pacientes con ictus, a diferencia de los trabajos mencionados que fueron realizados en pacientes hipertensos, el principal valor añadido de nuestra investigación es una evaluación ecocardiográfica sistemática, con determinación del volumen auricular ajustado por la superficie corporal, masa ventricular y parámetros de función diastólica, sin encontrar una clara asociación entre dichos parámetros ecocardiográficos y los valores de NT-proBNP. Por ejemplo, en el estudio de Tomita y col. en pacientes con ictus agudo no se aportaron las medidas del tamaño de aurícula izquierda o de la velocidad septal e', dos parámetros importantes para evaluar la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (142).

Otro aspecto importante a tener en cuenta de nuestro primer trabajo es que la asociación entre la ECPV y el NT-proBNP se encuentra presente con valores poco elevados de NT-proBNP, con un valor medio de 103 pg/mL, y que la determinación de NT-proBNP fue realizada lejos de la fase aguda del ictus. En este último punto, nuestro

trabajo se diferencia claramente de la investigación de Tomita y col, en la cual la determinación de NT-proBNP se realizaba en el momento de la admisión del paciente. Además, solo una cuarta parte de los pacientes en dicho estudio fueron clasificados como ictus de pequeño vaso de acuerdo con la clasificación TOAST, mientras que nosotros hemos podido evaluar una muestra más homogénea de pacientes.

No está claro qué mecanismo, independiente de la función cardiaca, podría explicar la asociación entre la ECPV y el NT-proBNP, un péptido liberado por los miocitos atriales y ventriculares. En el cerebro de sujetos sanos, el NT-proBNP y su receptor se pueden encontrar en el endotelio y en el músculo liso de los vasos leptomeníngeos y parenquimatosos donde podrían ejercer un efecto local sobre la microcirculación (144). Algunos autores han sugerido que el aumento de NT-proBNP en pacientes con ECPV podría ser una respuesta vasodilatadora en un intento de reducir la hipoperfusión cerebral (145). Por otra parte, otros autores han sugerido que, en pacientes con ictus isquémico agudo, el NT-proBNP podría tener su origen en el cerebro. Esta hipótesis se podría basar en que los genes que codifican los péptidos natriuréticos han sido descritos en tejido cerebral de sujetos sanos y pacientes con enfermedad de Alzheimer (144) y que los niveles de NT-proBNP se asocian con la gravedad del ictus isquémico, pero no con el ictus hemorrágico (142). Por otra parte, la síntesis y liberación de NT-proBNP puede estar relacionada con estados inflamatorios de forma independiente de la función cardiaca (146). Dicho esto, un origen extracardíaco del NT-proBNP o su síntesis cardiaca en relación con otros mecanismos en pacientes con ECPV es meramente especulativo, y el no haber demostrado una asociación entre NT-proBNP y los parámetros ecocardiográficos evaluados no excluye completamente un origen cardiaco del NTproBNP que pueda ser demostrado con otras técnicas de imagen cardiaca.

Una de las principales limitaciones de nuestra investigación ha sido trabajar con una muestra pequeña, por lo que para el análisis estadístico decidimos dicotomizar la puntuación ECPV en 2 categorías (0-2 y 3-4), con el ánimo de obtener modelos estadísticos más robustos. A pesar de ello, nuestros resultados van en la línea de otras investigaciones, en cuanto a la asociación entre la ECPV y el marcador NT-proBNP, ofreciendo además una evaluación ecocardiográfica sistematizada. Además, hemos encontrado una asociación inversa entre Alx diurno y una puntuación cSVD 3-4. Alx depende en gran medida de la frecuencia cardíaca, la presión de reserva aórtica y se estabiliza o incluso disminuye después de los 60 años. En estudios previos revisados a la fecha de la realización del nuestro, la asociación entre la ECPV y Alx ha ofrecido resultados conflictivos. Aunque algunos autores han descrito una asociación positiva entre Alx y WMH, otros no, e incluso se ha descrito una relación inversa con espacios perivasculares dilatados. Aun usando modelos ajustados, nuestros pacientes con puntuación cSVD 3-4 eran significativamente mayores y tenían frecuencias cardíacas más bajas, lo que podría explicar este resultado aparentemente inesperado. Además, Alx se midió con un método de oscilometría, lo que podría arrojar algunos resultados diferentes en comparación con otros métodos de medición (147).

## 5.2. Relación entre la puntuación de ECPV, rigidez arterial y el desarrollo de nuevos microsangrados o lagunas.

La ECPV progresa con el paso de los años, pero la edad es un factor de riesgo vascular no modificable, y por ello es importante identificar factores de riesgo modificables sobre los que se puedan enfocar estrategias de prevención. La HTA es el principal factor de riesgo modificable de ictus, y la rigidez arterial depende en gran medida de la edad y la PA. En 2019 un subanálisis del estudio SPRINT mostró que el control intensivo de la PA durante un periodo de tiempo de 4 años se asociaba a un menor crecimiento de las WMH (148), si bien las diferencias eran muy pequeñas. Además, un metaanálisis publicado en 2020 objetivó que la reducción de la PA mediante el tratamiento antihipertensivo se asoció de forma significativa con un menor riesgo de demencia o deterioro cognitivo (149).

En una cohorte de 1894 sujetos sin antecedente de ictus, Miyagi y col. nos muestran como rigidez arterial se asocia con la presencia de marcadores de neuroimagen de ECPV independientemente de los valores de presión arterial (150). Sin embargo, este estudio como otros muchos trabajos que muestran una asociación entre la ECPV y la rigidez arterial tiene un diseño transversal y hay pocos trabajos que relacionen la presencia de rigidez arterial con la progresión de la ECPV (121,137,139,151).

En nuestro segundo trabajo, a un total de 92 pacientes de la cohorte descrita en el primer trabajo se les realizó una RM de seguimiento 2 años después del ictus agudo para evaluar la presencia de nuevas lagunas o microsangrados. Se observó que 25 de estos pacientes presentaron nuevas lagunas o microhemorragias. En general, los pacientes con nuevas lesiones eran de mayor edad, tenían hipercolesterolemia, valores más altos de NT-proBNP en la evaluación inicial, mayor rigidez arterial de acuerdo con la VOP, y tenían puntuaciones de ECPV más elevadas en la RM inicial. Cuando se aplicaron modelos de regresión logística binaria, la puntación global de ECPV fue el principal predictor de la aparición de nuevos microsangrados y/o lagunas mientras que la rigidez arterial medida

por la VOP de 24 h solo se mantuvo como un predictor significativo en algunos modelos estadísticos.

La principal limitación de nuestro estudio fue la importante colinealidad entre la VOP y la edad. Es sabido que la VOP aumenta de forma importante por encima de los 50 años, lo que en nuestra cohorte de pacientes con una edad media superior a 65 años puede haber representado una limitación importante difícil de solucionar con técnicas estadísticas. Cabe mencionar que si bien el modelo estadístico que incluía la edad, la VOP, la presencia de hipercolesterolemia y la puntuación ECPV era el que presentaba mayor capacidad discriminativa de acuerdo con su valor de área bajo la curva (0.854), el modelo que incluía VOP, hipercolesterolemia y puntuación ECPV presentaba un valor de área bajo la curva prácticamente similar (0.852), siendo por otra parte un modelo más simple. O visto de otra manera, el añadir la edad a este modelo aportaba muy poca capacidad discriminativa. De hecho, todos los modelos generados que incluyeron la VOP presentaron mayor capacidad discriminativa que aquellos que incluían la edad. Con todo, el papel de la rigidez arterial en la progresión de la ECPV, aunque razonable desde un punto de vista teórico, es una hipótesis difícil de demostrar. Mientras que en un trabajo publicado en 2022 Del Brutto y col. nos muestran en un estudio realizado en la comunidad que la VOP se asocia con la progresión de WMH tras un periodo de seguimiento medio de 6 años (152), otros trabajos no lo han acabado de corroborar (153). Por otra parte, es posible que la rigidez arterial sea el mecanismo subvacente por el cual la edad se asocia con el desarrollo de la ECPV.

La ECPV es un proceso cuyo inicio es probable que tenga lugar décadas antes de la presencia de manifestaciones clínicas. Un subanálisis de la cohorte de Framingham con 1686 sujetos nos muestra como tras periodos de seguimiento superiores a una década, aquellos individuos que presentaban HTA en la edad media de la vida presentan mayor prevalencia de lesiones microvasculares que aquellos que presentan valores normales (154). En este sentido, nuestra cohorte de pacientes con una edad media en la séptima década de la vida y seleccionados después de un ictus lacunar puede representar fases más evolucionadas de la ECPV en las que ya tengamos menos margen de maniobra. En el mismo sentido, muchos de nuestros pacientes presentaban al menos 2 marcadores de neuroimagen en el momento del ictus agudo, es decir, probablemente con una ECPV ya

establecida que no sea reversible. Y puede ser esta una de las razones por la que la puntuación de ECPV haya sido la variable que ha presentado una asociación más importante con la progresión de la ECPV. Es decir, si el paciente ya presenta lesiones microvasculares es muy probable que desarrolle más lesiones en el futuro.

Otros factores que pueden haber limitado nuestros resultados han sido el tiempo de seguimiento y el objetivo primario establecido. Por una parte, como hemos mencionado previamente, la ECPV se desarrolla a lo largo de años, y probablemente el seguimiento de 2 años de nuestro estudio no haya sido suficiente para encontrar cambios significativos en el objetivo primario establecido. La elección de la presencia de lagunas y/o microsangrados es posible que haya sido además un objetivo demasiado exigente al tratarse de marcadores que probablemente reflejen fases más avanzadas de la ECPV, frente a las WMH y los EPVS, aunque tienen la ventaja de ser más fácilmente evaluables con una RM convencional.

Como otros puntos fuertes de nuestro trabajo, nuestros criterios de selección, bastante similares a los aplicados en ensayos destinados a estudiar la función microvascular en pacientes con ECPV, han permitido estudiar una población de pacientes muy homogénea, en la que además hemos podido realizar un seguimiento adecuado con un numero de pérdidas pequeño.

Por otra parte, no todos los ictus lacunares recientes se encuentran causados por ECPV. Aunque hayamos descartado pacientes con fuentes cardioembólicas conocidas y con estenosis arteriales superiores al 50%, y que nuestra cohorte tenga una muy baja prevalencia del antecedente de cardiopatía isquémica y solo 4 de nuestros pacientes hayan desarrollado fibrilación auricular durante el seguimiento, no podemos descartar que algunos de los ictus lacunares recientes que hemos incluido en el estudio se encuentren en relación con ateromatosis en la pared del vaso desde el que se origina una arteria perforante o fuentes cardioembólicas no detectadas. Aunque la evaluación cardiológica básica incluyó ecocardiograma y ECG, no todos los pacientes tuvieron una monitorización electrocardiográfica prolongada. Además, es interesante observar cómo dentro de los marcadores radiológicos que componen la puntuación de ECPV, la presencia de lagunas es la que menos se relaciona con la progresión de la ECPV y con el biomarcador NT-proBNP, lo cual podría sugerir que el origen de parte de los ictus lacunares recientes que hemos estudiado pudiera deberse a patología aterosclerótica local más que a ECPV.

Todos nuestros pacientes fueron seguidos durante la duración del estudio en una consulta monográfica de riesgo vascular por especialistas en HTA y riesgo vascular, lo que en nuestra experiencia arroja un porcentaje de control de la PA superior al de la práctica clínica habitual (155), que es en el mejor de los casos del 40-50%. Esta pobre tasa de control en población general puede ser debida a múltiples factores, entre los que destacarían una pobre adherencia (156) o la inercia terapéutica (157). Datos recientes de España, ponen de manifiesto que la tasa de control de la HTA en la población general dista de ser óptima y es necesario una mejora poblacional en el grado de conocimiento, tratamiento y control de la HTA (158,159)

En nuestro estudio, los medicamentos antihipertensivos más prescritos al alta hospitalaria fueron los inhibidores del sistema Renina-Angiotensina (IECA o ARA 2), seguidos de los antagonistas del calcio y los diuréticos. En cuanto al número de fármacos, 2 tercios de los pacientes recibieron al menos 2 fármacos antihipertensivos al alta, proporción que ascendió al 85% a los 2 años de seguimiento. El tipo de fármaco antihipertensivo puede ejercer un efecto diferente sobre la rigidez arterial y sobre la ECPV (160). Un metaanálisis publicado recientemente que incluye 83 estudios, con de 6.200 sujetos (161) nos muestra que la reducción de la VOP era menor con los betabloqueantes o diuréticos, que la observada con el tratamiento con inhibidores del sistema Renina-Angiotensina o con antagonistas del calcio, los fármacos más empleados en nuestros pacientes. El efecto de estos fármacos antihipertensivos sobre la vasorreactividad cerebral y la ECPV se evaluará en el ensayo clínico TREAT-SVDs, en el cual los pacientes son tratados de forma alternante con atenolol, amlodipino o losartan durante periodos de 4 semanas (162).

No obstante, la reducción de la VOP fue explicada en gran medida por la reducción de la PAS, de modo que se observó una reducción de 0,65 m/s (IC 95% 0,46-0,83) en la VOP por cada 10 mm Hg de reducción de la presión arterial. Por ello, sigue siendo importante conseguir un control adecuado de la presión arterial (163). Estos datos

contrastan sin embargo con los resultados obtenidos por Webb y col que, en una cohorte de 188 pacientes con antecedente de accidente isquémico transitorio o ictus previo, la VOP aumentaba significativamente a partir de los 55 años a pesar de un control correcto de la presión arterial. Es posible que ello sea en parte debido a que se trate de pacientes con enfermedad vascular evolucionada que ya han presentado eventos vasculares, en la cuales haya cambios estructurales difíciles de modificar a pesar de un control correcto de los factores de riesgo vascular. Por ello, algunos autores consideran necesario el desarrollo de estrategias terapéuticas que actúen directamente sobre la rigidez arterial independientemente de los valores de presión arterial para modificar el curso natural de la ECPV. Fármacos con efectos vasodilatadores como sildenafilo, mononitrato de isosorbide o cilostazol están siendo ensayados como alterativas terapéuticas en la ECPV (49,164)

## 5.3. Relación de la rigidez arterial con la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Los pacientes con ECPV presentan una disfunción difusa de la BHE que se cree puede tener un papel importante en su desarrollo y progresión (62). A medida que aumenta la edad, se producen cambios en la BHE que pueden ser considerados subclínicos o cambios preclínicos, previos a la aparición de la enfermedad cerebrovascular (165). Algunos estudios han sugerido que la presión arterial, la presión del pulso o el sodio plasmático podrían aumentar la permeabilidad de la BHE (68). Desde un punto de vista teórico, la rigidez arterial resultaría en una mayor transmisión de energía pulsátil a los vasos cerebrales pequeños distales y podría contribuir potencialmente al aumento de la permeabilidad de la BHE, al producirse disrupciones en los componentes de la BHE.

En nuestro tercer trabajo, se pudo evaluar la permeabilidad de la BHE mediante resonancia magnética dinámica con contraste en 29 pacientes de la cohorte inicial. Utilizamos el parámetro K<sup>trans</sup> para medir la permeabilidad en sustancia gris, sustancia blanca y el cerebro en su totalidad. La mediana de realización de dicha prueba fue de 24 meses tras el diagnóstico del ictus lacunar reciente.

El principal hallazgo de nuestro trabajo fue que la permeabilidad de la BHE se encontraba asociada con el incremento en la VOP después de 2 años de seguimiento, pero no con los valores basales o a los 2 años de seguimiento. Este hallazgo guarda un paralelismo con los hallazgos de Suri y col, que nos muestran en 542 sujetos como el endurecimiento más rápido de la aorta se asocia a alteraciones microestructurales a nivel cerebral (166). Este efecto fue observado en un tiempo de seguimiento de 4 años, un periodo corto para una enfermedad de larga evolución, pero próximo a los 2 años que hemos estudiado nosotros. Es posible que sea en este periodo de tiempo en el que aumenta la VOP la ventana de tiempo terapéutica para actuar en esta enfermedad.

Es importante también señalar que en nuestra cohorte observamos un efecto progresivo, de modo la permeabilidad de la BHE fue mayor de forma progresiva desde el primer al tercer tercil. Además, nuestros resultados se mantuvieron después de ajustar por la edad, que es un importante determinante de la permeabilidad de la BHE (167), así como los cambios en los valores de presión arterial durante el seguimiento. Estos resultados refuerzan también las teorías que abogan por la rigidez arterial como determinante fundamental en la fisiopatología de la ECPV independiente de los valores de presión arterial (150)

Una de las principales limitaciones de nuestros trabajos puede ser el método empleado en la medición de la VOP. Hemos empleado métodos basados en oscilometría, si bien el patrón de referencia es la tonometría por aplanamiento. Aunque la oscilometría ha mostrado una buena correlación con la tonometría por aplanamiento y métodos invasivos, puede ofrecer medidas inferiores a las reales en pacientes jóvenes (168). Dada la edad media de nuestra cohorte, no consideramos que este hecho haya influido de forma significativa en los resultados. Por otra parte, la oscilometría es una prueba que es menos operados dependiente que la tonometría, lo cual nos ofrece una ventaja a la hora de repetir mediciones, como ha sido el caso en el tercer trabajo.

Una limitación más específica de nuestro tercer trabajo fue la variabilidad en el momento de realización del estudio de BHE debido a la limitada disponibilidad de esta técnica. Este estudio fue ofrecido a los pacientes de forma consecutiva durante las visitas de seguimiento, por lo que la mayoría de los estudios de RM fueron realizados pasados 2 años de seguimiento, y por tanto fuera del periodo de tiempo en el que los resultados pudieran verse interferidos por los cambios observados en la BHE durante el ictus agudo.

Por último, aunque desde un punto de vista especulativo, es posible que el grado de permeabilidad de la BHE pueda tener influencia sobre el efecto de fármacos antihipertensivos a nivel cerebral. Además de los componentes característicos del sistema renina angiotensina aldosterona periférico( las enzimas renina, enzima convertidora de angiotensina [ECA] y ECA2 y el angiotensinógeno y sus péptidos derivados Ang I, Ang II, Ang [1-7]), en el cerebro existen también las formas angiotensina III (Ang III) y angiotensina IV (Ang IV), que son exclusivas de este órgano, y estaría involucrado en las funciones clásicas de carácter cardiovascular, pero también enn funciones de neuroprotección y función cognitiva, por lo que podría ser una diana terapéutica capaz de influir en la progresión de enfermedades neurovasculares y degenerativas (169–171).

Un metaanálisis publicado en 2021 (149) evaluó los posibles beneficios cognitivos de los fármacos antihipertensivos que inhiben el sistema renina angiotensina aldosterona, que cruzan la BHE, respecto a los que no pasan la BHE. Se analizaron datos longitudinales de 12.849 participantes de 14 cohortes de 6 países (Australia, Canadá, Alemania, Irlanda, Japón, Estados Unidos), para un total de 12.849 personas al inicio del estudio, y se evaluaron 7 dominios cognitivos (atención, función ejecutiva, lenguaje, aprendizaje de la memoria verbal, recuerdo, estado mental y velocidad de procesamiento) utilizando ANCOVA (ajustado por edad, sexo y educación) y metanálisis. Los sujetos tratados con fármacos que cruzan la BHE mostraron un mejor nivel en el recuerdo de la memoria, durante hasta 3 años de seguimiento, en comparación con aquellos tratados con fármacos que no cruzaban la BHE. Entre los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) que pasan la BHE estarían el Candesartan y el Telmisartan, y entre los inhibidores de la ECA: Captopril, Fosinopril, Lisinopril, Perindopril, Ramipril y Trandolapril.

Los resultados de este metaanálisis y estudios previos (149,172–174) han mostrado que el uso de antihipertensivos que pasan la BHE se relacionó con un menor deterioro cognitivo y que la memoria se preservó mejor a lo largo del tiempo, en comparación con el uso de fármacos que no pasan la BHE. Con posterioridad a estos estudios se ha publicado un interesante estudio llevado a cabo en 403 participantes con una edad media de 74 ± 7,3 años, seguidos durante 3 años. Se observó que, en los pacientes con alteración cognitiva ligera, los ARA II se asociaban a una menor progresión hacia la demencia en relación a otros antihipertensivos, incluso cuando se compararon los resultados con los observados en hipertensos tratados con inhibidores de la ECA (175). Hay que pensar que este beneficio del tratamiento antihipertensivo jugaría un papel fundamental la prevención de la aparición o progresión de la enfermedad cerebrovascular y específicamente de la ECPV, íntimamente asociada al aumento de la PA como factor modificable.

## 6. CONCLUSIONES

 El NT-proBNP se asocia con la extensión de la enfermedad cerebral de pequeño vaso. Esta asociación es independiente de la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, dilatación de la auricular izquierda o disfunción diastólica.

2) La extensión del daño microvascular en la enfermedad cerebral de pequeño vaso es el predictor más importante para la aparición de nuevas lagunas o microsangrados, siendo independiente de la edad y parámetros hemodinámicos.

3) Es posible que la rigidez arterial, indicada por la velocidad de la onda de pulso, como consecuencia del envejecimiento, también pueda desempeñar un papel en la progresión de la enfermedad cerebral de pequeño vaso.

4) La progresión de la rigidez arterial se asocia con aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Esta asociación es independiente de la edad y otros parámetros hemodinámicos.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ (Buddy), Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. julio de 2013;44(7):2064-89.
- Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, Chen C, Cordonnier C, De Leeuw FE, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013. The Lancet Neurology. julio de 2023;22(7):602-18.
- Pinter D, Gattringer T, Enzinger C, Seifert-Held T, Kneihsl M, Fandler S, et al. Longitudinal MRI dynamics of recent small subcortical infarcts and possible predictors. J Cereb Blood Flow Metab. septiembre de 2019;39(9):1669-77.
- 4. Shim YS, Yang DW, Roe CM, Coats MA, Benzinger TL, Xiong C, et al. Pathological Correlates of White Matter Hyperintensities on Magnetic Resonance Imaging. Dement Geriatr Cogn Disord. 2015;39(1-2):92-104.
- Jochems ACC, Arteaga C, Chappell F, Ritakari T, Hooley M, Doubal F, et al. Longitudinal Changes of White Matter Hyperintensities in Sporadic Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Neurology [Internet]. 29 de noviembre de 2022 [citado 9 de julio de 2024];99(22). Disponible en: https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.000000000201205
- 6. Pasi M, Cordonnier C. Clinical Relevance of Cerebral Small Vessel Diseases. Stroke. enero de 2020;51(1):47-53.
- Hilal S, Mok V, Youn YC, Wong A, Ikram MK, Chen CLH. Prevalence, risk factors and consequences of cerebral small vessel diseases: data from three Asian countries. J Neurol Neurosurg Psychiatry. agosto de 2017;88(8):669-74.
- 8. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: A review. Neurology. agosto de 1982;32(8):871-871.
- Kester MI, Goos JDC, Teunissen CE, Benedictus MR, Bouwman FH, Wattjes MP, et al. Associations Between Cerebral Small-Vessel Disease and Alzheimer Disease Pathology as Measured by Cerebrospinal Fluid Biomarkers. JAMA Neurol. 1 de julio de 2014;71(7):855.
- 10. Chojdak-Łukasiewicz J, Dziadkowiak E, Zimny A, Paradowski B. Cerebral small vessel disease: A review. Adv Clin Exp Med. 25 de marzo de 2021;30(3):349-56.
- 11. Charidimou A, Hong YT, Jäger HR, Fox Z, Aigbirhio FI, Fryer TD, et al. White Matter Perivascular Spaces on Magnetic Resonance Imaging: Marker of Cerebrovascular Amyloid Burden? Stroke. junio de 2015;46(6):1707-9.
- 12. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. The Lancet Neurology. julio de 2010;9(7):689-701.
- 13. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. The Lancet Neurology. agosto de 2013;12(8):822-38.

- 14. Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, Hurtig H, Zimmerman R. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. American Journal of Roentgenology. 1 de agosto de 1987;149(2):351-6.
- 15. Chen X, Wang J, Shan Y, Cai W, Liu S, Hu M, et al. Cerebral small vessel disease: neuroimaging markers and clinical implication. J Neurol. octubre de 2019;266(10):2347-62.
- 16. MacLullich AMJ. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1 de noviembre de 2004;75(11):1519-23.
- 17. Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, Baron JC, Pasi M, Albucher JF, et al. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI– neuropathology diagnostic accuracy study. The Lancet Neurology. agosto de 2022;21(8):714-25.
- 18. Wardlaw JM, Benveniste H, Nedergaard M, Zlokovic BV, Mestre H, Lee H, et al. Perivascular spaces in the brain: anatomy, physiology and pathology. Nat Rev Neurol. 15 de marzo de 2020;16(3):137-53.
- Zhu YC, Dufouil C, Mazoyer B, Soumaré A, Ricolfi F, Tzourio C, et al. Frequency and Location of Dilated Virchow-Robin Spaces in Elderly People: A Population-Based 3D MR Imaging Study. AJNR Am J Neuroradiol. abril de 2011;32(4):709-13.
- 20. Bouvy WH, Zwanenburg JJ, Reinink R, Wisse LE, Luijten PR, Kappelle LJ, et al. Perivascular spaces on 7 Tesla brain MRI are related to markers of small vessel disease but not to age or cardiovascular risk factors. J Cereb Blood Flow Metab. octubre de 2016;36(10):1708-17.
- 21. Ding J, Sigurðsson S, Jónsson PV, Eiriksdottir G, Charidimou A, Lopez OL, et al. Large Perivascular Spaces Visible on Magnetic Resonance Imaging, Cerebral Small Vessel Disease Progression, and Risk of Dementia: The Age, Gene/Environment Susceptibility–Reykjavik Study. JAMA Neurol. 1 de septiembre de 2017;74(9):1105.
- Lu D, Liu J, MacKinnon AD, Tozer DJ, Markus HS. Prevalence and Risk Factors of Cerebral Microbleeds: Analysis From the UK Biobank. Neurology [Internet]. 12 de octubre de 2021 [citado 9 de julio de 2024];97(15). Disponible en: https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.00000000012673
- 23. Correction to Lancet Neurol 2019; 18: 653–65. The Lancet Neurology. septiembre de 2019;18(9):e8.
- 24. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, Brown MM, Charidimou A, Al-Shahi Salman R, et al. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. The Lancet Neurology. junio de 2018;17(6):539-47.
- Charidimou A, Perosa V, Frosch MP, Scherlek AA, Greenberg SM, Van Veluw SJ. Neuropathological correlates of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy. Brain. 1 de noviembre de 2020;143(11):3343-51.
- Charidimou A, Peeters A, Fox Z, Gregoire SM, Vandermeeren Y, Laloux P, et al. Spectrum of Transient Focal Neurological Episodes in Cerebral Amyloid Angiopathy: Multicentre Magnetic Resonance Imaging Cohort Study and Meta-Analysis. Stroke. septiembre de 2012;43(9):2324-30.

- Charidimou A, Boulouis G, Greenberg SM, Viswanathan A. Cortical superficial siderosis and bleeding risk in cerebral amyloid angiopathy: A meta-analysis. Neurology [Internet]. 10 de diciembre de 2019 [citado 9 de julio de 2024];93(24). Disponible en: https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.00000000008590
- Klarenbeek P, van Oostenbrugge RJ, Rouhl RPW, Knottnerus ILH, Staals J. Ambulatory Blood Pressure in Patients With Lacunar Stroke: Association With Total MRI Burden of Cerebral Small Vessel Disease. Stroke. noviembre de 2013;44(11):2995-9.
- 29. Lau KK, Li L, Schulz U, Simoni M, Chan KH, Ho SL, et al. Total small vessel disease score and risk of recurrent stroke: Validation in 2 large cohorts. Neurology. 13 de junio de 2017;88(24):2260-7.
- 30. Georgakis MK, Fang R, Düring M, Wollenweber FA, Bode FJ, Stösser S, et al. Cerebral small vessel disease burden and cognitive and functional outcomes after stroke: A multicenter prospective cohort study. Alzheimer's & Dementia. abril de 2023;19(4):1152-63.
- 31. Uiterwijk R, Van Oostenbrugge RJ, Huijts M, De Leeuw PW, Kroon AA, Staals J. Total Cerebral Small Vessel Disease MRI Score Is Associated with Cognitive Decline in Executive Function in Patients with Hypertension. Front Aging Neurosci [Internet]. 12 de diciembre de 2016 [citado 31 de mayo de 2024];8. Disponible en: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2016.00301/full
- 32. Santisteban MM, Iadecola C, Carnevale D. Hypertension, Neurovascular Dysfunction, and Cognitive Impairment. Hypertension. enero de 2023;80(1):22-34.
- 33. Hannawi Y. Cerebral Small Vessel Disease: a Review of the Pathophysiological Mechanisms. Transl Stroke Res [Internet]. 21 de octubre de 2023 [citado 14 de marzo de 2024]; Disponible en: https://link.springer.com/10.1007/s12975-023-01195-9
- 34. Van Veluw SJ, Arfanakis K, Schneider JA. Neuropathology of Vascular Brain Health: Insights From Ex Vivo Magnetic Resonance Imaging–Histopathology Studies in Cerebral Small Vessel Disease. Stroke. febrero de 2022;53(2):404-15.
- 35. Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. International Journal of Stroke. enero de 2016;11(1):6-18.
- 36. Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, Dickson DW, Middlebrooks EH, Meschia JF. CNS small vessel disease: A clinical review. Neurology. 11 de junio de 2019;92(24):1146-56.
- 37. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. The Lancet Neurology. julio de 2019;18(7):684-96.
- 38. Low A, Mak E, Malpetti M, Passamonti L, Nicastro N, Stefaniak JD, et al. In vivo neuroinflammation and cerebral small vessel disease in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. enero de 2021;92(1):45-52.
- Wiseman S, Marlborough F, Doubal F, Webb DJ, Wardlaw J. Blood Markers of Coagulation, Fibrinolysis, Endothelial Dysfunction and Inflammation in Lacunar Stroke versus Non-Lacunar Stroke and Non-Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis. Cerebrovasc Dis. 2014;37(1):64-75.
- 40. Low A, Mak E, Rowe JB, Markus HS, O'Brien JT. Inflammation and cerebral small vessel disease: A systematic review. Ageing Research Reviews. agosto de 2019;53:100916.

- 41. Walker KA, Windham BG, Power MC, Hoogeveen RC, Folsom AR, Ballantyne CM, et al. The association of mid-to late-life systemic inflammation with white matter structure in older adults: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Neurobiology of Aging. agosto de 2018;68:26-33.
- 42. Brown RB, Tozer DJ, Loubière L, Harshfield EL, Hong YT, Fryer TD, et al. MINocyclinE to Reduce inflammation and blood-brain barrier leakage in small Vessel diseAse (MINERVA): A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled experimental medicine trial. Alzheimer's & amp; Dementia. junio de 2024;20(6):3852-63.
- 43. Grochowski C, Litak J, Kamieniak P, Maciejewski R. Oxidative stress in cerebral small vessel disease. Role of reactive species. Free Radical Research. 2 de enero de 2018;52(1):1-13.
- 44. Poggesi A, Pasi M, Pescini F, Pantoni L, Inzitari D. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: A review. J Cereb Blood Flow Metab. enero de 2016;36(1):72-94.
- 45. Hassan A. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. Brain. 1 de febrero de 2003;126(2):424-32.
- 46. Quick S, Moss J, Rajani RM, Williams A. A Vessel for Change: Endothelial Dysfunction in Cerebral Small Vessel Disease. Trends in Neurosciences. abril de 2021;44(4):289-305.
- 47. Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Kubo S, Araki M, Mukai T, et al. Endothelial dysfunction is associated with the severity of cerebral small vessel disease. Hypertens Res. abril de 2015;38(4):291-7.
- 48. Sleight E, Stringer MS, Clancy U, Arteaga C, Jaime Garcia D, Hewins W, et al. Cerebrovascular Reactivity in Patients With Small Vessel Disease: A Cross-Sectional Study. Stroke. noviembre de 2023;54(11):2776-84.
- 49. Wardlaw JM, Woodhouse LJ, Mhlanga II, Oatey K, Heye AK, Bamford J, et al. Isosorbide Mononitrate and Cilostazol Treatment in Patients With Symptomatic Cerebral Small Vessel Disease: The Lacunar Intervention Trial-2 (LACI-2) Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 1 de julio de 2023;80(7):682.
- 50. Stewart CR, Stringer MS, Shi Y, Thrippleton MJ, Wardlaw JM. Associations Between White Matter Hyperintensity Burden, Cerebral Blood Flow and Transit Time in Small Vessel Disease: An Updated Meta-Analysis. Front Neurol. 4 de mayo de 2021;12:647848.
- 51. Onkenhout L, Appelmans N, Kappelle LJ, Koek D, Exalto L, De Bresser J, et al. Cerebral Perfusion and the Burden of Small Vessel Disease in Patients Referred to a Memory Clinic. Cerebrovasc Dis. 2020;49(5):481-6.
- 52. Daneman R, Prat A. The Blood–Brain Barrier. Cold Spring Harb Perspect Biol. enero de 2015;7(1):a020412.
- 53. Zlokovic BV. The Blood-Brain Barrier in Health and Chronic Neurodegenerative Disorders. Neuron. enero de 2008;57(2):178-201.
- 54. Wu D, Chen Q, Chen X, Han F, Chen Z, Wang Y. The blood–brain barrier: structure, regulation, and drug delivery. Sig Transduct Target Ther. 25 de mayo de 2023;8(1):217.

- 55. Wardlaw JM, Doubal F, Armitage P, Chappell F, Carpenter T, Muñoz Maniega S, et al. Lacunar stroke is associated with diffuse blood–brain barrier dysfunction. Annals of Neurology. febrero de 2009;65(2):194-202.
- 56. Kerkhofs D, Wong SM, Zhang E, Staals J, Jansen JFA, Van Oostenbrugge RJ, et al. Baseline Blood-Brain Barrier Leakage and Longitudinal Microstructural Tissue Damage in the Periphery of White Matter Hyperintensities. Neurology [Internet]. 27 de abril de 2021 [citado 24 de marzo de 2024];96(17). Disponible en: https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.00000000011783
- 57. Wardlaw JM, Doubal FN, Valdes-Hernandez M, Wang X, Chappell FM, Shuler K, et al. Blood– Brain Barrier Permeability and Long-Term Clinical and Imaging Outcomes in Cerebral Small Vessel Disease. Stroke. febrero de 2013;44(2):525-7.
- Wardlaw JM, Sandercock PAG, Dennis MS, Starr J. Is Breakdown of the Blood-Brain Barrier Responsible for Lacunar Stroke, Leukoaraiosis, and Dementia? Stroke. marzo de 2003;34(3):806-12.
- 59. Wardlaw JM, Farrall A, Armitage PA, Carpenter T, Chappell F, Doubal F, et al. Changes in Background Blood–Brain Barrier Integrity Between Lacunar and Cortical Ischemic Stroke Subtypes. Stroke. abril de 2008;39(4):1327-32.
- 60. Rudilosso S, Stringer MS, Thrippleton M, Chappell F, Blair GW, Jaime Garcia D, et al. Bloodbrain barrier leakage hotspots collocating with brain lesions due to sporadic and monogenic small vessel disease. J Cereb Blood Flow Metab. septiembre de 2023;43(9):1490-502.
- 61. Wong SM, Jansen JFA, Zhang CE, Hoff EI, Staals J, van Oostenbrugge RJ, et al. Blood-brain barrier impairment and hypoperfusion are linked in cerebral small vessel disease. Neurology. 9 de abril de 2019;92(15):e1669-77.
- 62. Wardlaw JM, Makin SJ, Valdés Hernández MC, Armitage PA, Heye AK, Chappell FM, et al. Blood-brain barrier failure as a core mechanism in cerebral small vessel disease and dementia: evidence from a cohort study. Alzheimer's & amp; Dementia. junio de 2017;13(6):634-43.
- 63. Voorter PHM, Van Dinther M, Jansen WJ, Postma AA, Staals J, Jansen JFA, et al. Blood–Brain Barrier Disruption and Perivascular Spaces in Small Vessel Disease and Neurodegenerative Diseases: A Review on MRI Methods and Insights. Magnetic Resonance Imaging. febrero de 2024;59(2):397-411.
- 64. Walsh J, Tozer DJ, Sari H, Hong YT, Drazyk A, Williams G, et al. Microglial activation and blood–brain barrier permeability in cerebral small vessel disease. Brain. 22 de junio de 2021;144(5):1361-71.
- 65. Heye AK, Thrippleton MJ, Chappell FM, Valdés Hernández MDC, Armitage PA, Makin SD, et al. Blood pressure and sodium: Association with MRI markers in cerebral small vessel disease. J Cereb Blood Flow Metab. enero de 2016;36(1):264-74.
- 66. Li Y, Sadiq A, Wang Z. Arterial Spin Labelling-Based Blood-Brain Barrier Assessment and Its Applications. Investig Magn Reson Imaging. 2022;26(4):229.
- 67. Elschot EP, Backes WH, Postma AA, Van Oostenbrugge RJ, Staals J, Rouhl RPW, et al. A Comprehensive View on MRI Techniques for Imaging Blood-Brain Barrier Integrity. Invest Radiol. enero de 2021;56(1):10-9.

- 68. Heye AK, Culling RD, Valdés Hernández M del C, Thrippleton MJ, Wardlaw JM. Assessment of blood–brain barrier disruption using dynamic contrast-enhanced MRI. A systematic review. NeuroImage: Clinical. 2014;6:262-74.
- 69. Heye AK, Thrippleton MJ, Armitage PA, Valdés Hernández MDC, Makin SD, Glatz A, et al. Tracer kinetic modelling for DCE-MRI quantification of subtle blood–brain barrier permeability. NeuroImage. enero de 2016;125:446-55.
- 70. Van De Haar HJ, Burgmans S, Jansen JFA, Van Osch MJP, Van Buchem MA, Muller M, et al. Blood-Brain Barrier Leakage in Patients with Early Alzheimer Disease. Radiology. noviembre de 2016;281(2):527-35.
- 71. Thrippleton MJ, Backes WH, Sourbron S, Ingrisch M, Van Osch MJP, Dichgans M, et al. Quantifying blood-brain barrier leakage in small vessel disease: Review and consensus recommendations. Alzheimer's & amp; Dementia. junio de 2019;15(6):840-58.
- 72. Oh SS, Lee EH, Kim JH, Seo YB, Choo YJ, Park J, et al. The Use of Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for the Evaluation of Blood-Brain Barrier Disruption in Traumatic Brain Injury: What Is the Evidence? Brain Sciences. 11 de junio de 2021;11(6):775.
- McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. European Heart Journal. 7 de julio de 2014;35(26):1719-25.
- 74. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 1 de septiembre de 2018;39(33):3021-104.
- 75. the ABC-J II Investigator Group, Eguchi K, Miyashita H, Takenaka T, Tabara Y, Tomiyama H, et al. High central blood pressure is associated with incident cardiovascular events in treated hypertensives: the ABC-J II Study. Hypertens Res. noviembre de 2018;41(11):947-56.
- 76. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, et al. Central Pressure More Strongly Relates to Vascular Disease and Outcome Than Does Brachial Pressure: The Strong Heart Study. Hypertension. julio de 2007;50(1):197-203.
- 77. Cheng YB, Thijs L, Aparicio LS, Huang QF, Wei FF, Yu YL, et al. Risk Stratification by Cross-Classification of Central and Brachial Systolic Blood Pressure. Hypertension. mayo de 2022;79(5):1101-11.
- Lamarche F, Agharazii M, Madore F, Goupil R. Prediction of Cardiovascular Events by Type I Central Systolic Blood Pressure: A Prospective Study. Hypertension. febrero de 2021;77(2):319-27.
- 79. Norton GR, An DW, Aparicio LS, Yu YL, Wei FF, Niiranen TJ, et al. Mortality and Cardiovascular End Points In Relation to the Aortic Pulse Wave Components: An Individual-Participant Meta-Analysis. Hypertension. mayo de 2024;81(5):1065-75.
- Dart AM, Gatzka CD, Kingwell BA, Willson K, Cameron JD, Liang YL, et al. Brachial Blood Pressure But Not Carotid Arterial Waveforms Predict Cardiovascular Events in Elderly Female Hypertensives. Hypertension. abril de 2006;47(4):785-90.
- 81. Laugesen E, Knudsen ST, Hansen KW, Rossen NB, Jensen LO, Hansen MS, et al. Invasive aortic pulse pressure is not superior to cuff pulse pressure in cardiovascular risk prediction. Journal of Hypertension. abril de 2021;39(4):607-13.

- 82. Kollias A, Lagou S, Zeniodi ME, Boubouchairopoulou N, Stergiou GS. Association of Central Versus Brachial Blood Pressure With Target-Organ Damage: Systematic Review and Meta-Analysis. Hypertension. enero de 2016;67(1):183-90.
- Weber T, Wassertheurer S, Schmidt-Trucksäss A, Rodilla E, Ablasser C, Jankowski P, et al. Relationship Between 24-Hour Ambulatory Central Systolic Blood Pressure and Left Ventricular Mass: A Prospective Multicenter Study. Hypertension. diciembre de 2017;70(6):1157-64.
- 84. De La Sierra A, Pareja J, Fernández-Llama P, Armario P, Yun S, Acosta E, et al. Twenty-fourhour central blood pressure is not better associated with hypertensive target organ damage than 24-h peripheral blood pressure. Journal of Hypertension. octubre de 2017;35(10):2000-5.
- Blanch P, Armario P, Oliveras A, Fernández-Llama P, Vázquez S, Pareja J, et al. Association of Either Left Ventricular Hypertrophy or Diastolic Dysfunction With 24-Hour Central and Peripheral Blood Pressure. American Journal of Hypertension. 13 de noviembre de 2018;31(12):1293-9.
- Fernández-Llama P, Pareja J, Yun S, Vázquez S, Oliveras A, Armario P, et al. Cuff-Based Oscillometric Central and Brachial Blood Pressures Obtained Through ABPM are Similarly Associated with Renal Organ Damage in Arterial Hypertension. Kidney Blood Press Res. 2017;42(6):1068-77.
- Hashimoto J, Ito S. Central Pulse Pressure and Aortic Stiffness Determine Renal Hemodynamics: Pathophysiological Implication for Microalbuminuria in Hypertension. Hypertension. noviembre de 2011;58(5):839-46.
- 88. Wang S, Wong SYS, Yip BHK, Lee EKP. Age-dependent association of central blood pressure with cardiovascular outcomes: a cohort study involving 34 289 participants using the UK biobank. Journal of Hypertension. mayo de 2024;42(5):769-76.
- 89. Battistoni A, Michielon A, Marino G, Savoia C. Vascular Aging and Central Aortic Blood Pressure: From Pathophysiology to Treatment. High Blood Press Cardiovasc Prev. agosto de 2020;27(4):299-308.
- 90. Benetos A. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. American Journal of Hypertension. diciembre de 2002;15(12):1101-8.
- 91. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. Journal of the American College of Cardiology. marzo de 2010;55(13):1318-27.
- 92. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease. Journal of the American College of Cardiology. septiembre de 2019;74(9):1237-63.
- 93. Mitchell GF. Arterial Stiffness in Aging: Does It Have a Place in Clinical Practice?: Recent Advances in Hypertension. Hypertension. 3 de marzo de 2021;77(3):768-80.
- 94. Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey JD, Mitchell GF. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension. Circ Res. 2 de abril de 2021;128(7):864-86.

- 95. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. Hypertension. abril de 1989;13(4):392-400.
- 96. Mitchell GF, Moyé LA, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, et al. Sphygmomanometrically Determined Pulse Pressure Is a Powerful Independent Predictor of Recurrent Events After Myocardial Infarction in Patients With Impaired Left Ventricular Function. Circulation. 16 de diciembre de 1997;96(12):4254-60.
- Mitchell GF, Vita JA, Larson MG, Parise H, Keyes MJ, Warner E, et al. Cross-Sectional Relations of Peripheral Microvascular Function, Cardiovascular Disease Risk Factors, and Aortic Stiffness: The Framingham Heart Study. Circulation. 13 de diciembre de 2005;112(24):3722-8.
- 98. Liu D, Qin P, Liu L, Liu Y, Sun X, Li H, et al. Association of pulse pressure with all-cause and cause-specific mortality. J Hum Hypertens. marzo de 2021;35(3):274-9.
- 99. Rodilla E. Blood pressure measurement and left ventricular mass: The difficult search for the best fit. Hipertensión y Riesgo Vascular. enero de 2019;36(1):1-4.
- 100. Bakris GL, Laffin LJ. Assessing Wide Pulse Pressure Hypertension. Journal of the American College of Cardiology. junio de 2019;73(22):2856-8.
- 101. Davies JI, Struthers AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. Journal of Hypertension. marzo de 2003;21(3):463-72.
- 102. Niiranen TJ, Kalesan B, Mitchell GF, Vasan RS. Relative Contributions of Pulse Pressure and Arterial Stiffness to Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. Hypertension. marzo de 2019;73(3):712-7.
- 103. Vasan RS, Pan S, Xanthakis V, Beiser A, Larson MG, Seshadri S, et al. Arterial Stiffness and Long-Term Risk of Health Outcomes: The Framingham Heart Study. Hypertension. mayo de 2022;79(5):1045-56.
- 104. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic Pulse Wave Velocity Improves Cardiovascular Event Prediction. Journal of the American College of Cardiology. febrero de 2014;63(7):636-46.
- 105. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). Journal of Hypertension. diciembre de 2023;41(12):1874-2071.
- 106. Milan A, Zocaro G, Leone D, Tosello F, Buraioli I, Schiavone D, et al. Current assessment of pulse wave velocity: comprehensive review of validation studies. Journal of Hypertension. agosto de 2019;37(8):1547-57.
- 107. Rodilla E, Adell M, Baixauli V, Bellver O, Castillo L, Centelles S, et al. Value of estimating pulse wave velocity compared to SCORE in cardiovascular risk stratification in community pharmacies. Medicina Clínica. diciembre de 2023;161(11):463-9.
- 108. Spronck B, Terentes-Printzios D, Avolio AP, Boutouyrie P, Guala A, Jerončić A, et al. 2024 Recommendations for Validation of Noninvasive Arterial Pulse Wave Velocity Measurement Devices. Hypertension. enero de 2024;81(1):183-92.

- Rinaldi E, Yannoutsos A, Borghi C, Safar M, Blacher J. Central Hemodynamics for Risk Reduction Strategies: Additive Value Over and Above Brachial Blood Pressure. CPD. 16 de diciembre de 2014;21(6):730-6.
- 110. Yannoutsos A, Rinaldi ER, Zhang Y, Protogerou AD, Safar, ME, Blacher J. Central Hemodynamics in Risk Assessment Strategies: Additive Value Over and Above Brachial Blood Pressure. Current Pharmaceutical Design. 2015;(21):719-29.
- 111. Papaioannou TG, Thymis J, Benas D, Triantafyllidi H, Kostelli G, Pavlidis G, et al. Measurement of central augmentation index by three different methods and techniques: Agreement among Arteriograph, Complior, and Mobil-O-Graph devices. J of Clinical Hypertension. septiembre de 2019;21(9):1386-92.
- 112. Boos CJ, Hein A, Khattab A. Ambulatory arterial stiffness index, mortality, and adverse cardiovascular outcomes; Systematic review and meta-analysis. J of Clinical Hypertension. febrero de 2024;26(2):89-101.
- 113. Giudici A, Khir AW, Reesink KD, Delhaas T, Spronck B. Five years of cardio-ankle vascular index (CAVI) and CAVI0: how close are we to a pressure-independent index of arterial stiffness? Journal of Hypertension. noviembre de 2021;39(11):2128-38.
- 114. Armario P, Gómez-Choco M. Rigidez arterial y enfermedad vascular. ¿Qué aporta la medida de la velocidad de la onda del pulso en la práctica clínica? Revista Clínica Española. marzo de 2021;221(3):160-2.
- 115. Matsumoto K, Jin Z, Homma S, Elkind MSV, Rundek T, Mannina C, et al. Association Between Central Blood Pressure and Subclinical Cerebrovascular Disease in Older Adults. Hypertension. febrero de 2020;75(2):580-7.
- 116. Shrestha I, Takahashi T, Nomura E, Ohtsuki T, Ohshita T, Ueno H, et al. Association between central systolic blood pressure, white matter lesions in cerebral MRI and carotid atherosclerosis. Hypertens Res. octubre de 2009;32(10):869-74.
- 117. Armario P, Gómez-Choco M. Contributions of neuroimaging to the knowledge of the relationship between arterial hypertension and cognitive decline. Hypertens Res. mayo de 2023;46(5):1344-6.
- 118. Jefferson AL, Cambronero FE, Liu D, Moore EE, Neal JE, Terry JG, et al. Higher Aortic Stiffness Is Related to Lower Cerebral Blood Flow and Preserved Cerebrovascular Reactivity in Older Adults. Circulation. 30 de octubre de 2018;138(18):1951-62.
- 119. Azahar NM, Yano Y, Kadota A, Shiino A, Syaifullah AH, Miyagawa N, et al. Association of Arterial Stiffness and Atherosclerotic Burden With Brain Structural Changes Among Japanese Men. JAHA. 6 de junio de 2023;12(11):e028586.
- 120. Badji A, Sabra D, Bherer L, Cohen-Adad J, Girouard H, Gauthier CJ. Arterial stiffness and brain integrity: A review of MRI findings. Ageing Research Reviews. agosto de 2019;53:100907.
- 121. Bae J, Kim J, Park K, Han S. Association between arterial stiffness and the presence of cerebral small vessel disease markers. Brain and Behavior. enero de 2021;11(1):e01935.
- Samara S, Vemmou A, Kyrkou A, Papamichael C, Korompoki E, Ntaios G, et al. Prediction of long-term outcomes by arterial stiffness and pressure wave reflections in patients with acute stroke: the Athens Stroke Registry. Journal of Hypertension. noviembre de 2022;40(11):2192-9.

- 123. Schettini IVG, Rios DRA, Figueiredo RC. Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Arterial Stiffness. Curr Hypertens Rep. mayo de 2023;25(5):61-70.
- 124. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. The Lancet. septiembre de 2005;366(9489):895-906.
- 125. The CAFE Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee, Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, et al. Differential Impact of Blood Pressure–Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes: Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. Circulation. 7 de marzo de 2006;113(9):1213-25.
- 126. Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, Ishikawa J, Miyashita H, Shimada K, et al. Differential Effects Between a Calcium Channel Blocker and a Diuretic When Used in Combination With Angiotensin II Receptor Blocker on Central Aortic Pressure in Hypertensive Patients. Hypertension. octubre de 2009;54(4):716-23.
- 127. Wang Y, Li Y, Huo Y, Wang JG. Treatment effect of lacidipine and amlodipine on clinic and ambulatory blood pressure and arteria stiffness in a randomised double-blind trial. Blood Pressure. 4 de marzo de 2021;30(2):108-17.
- 128. Gepner AD, Tedla Y, Colangelo LA, Tattersall MC, Korcarz CE, Kaufman JD, et al. Progression of Carotid Arterial Stiffness With Treatment of Hypertension Over 10 Years: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Hypertension. enero de 2017;69(1):87-95.
- 129. Elahi FM, Wang MM, Meschia JF. Cerebral Small Vessel Disease–Related Dementia: More Questions Than Answers. Stroke. marzo de 2023;54(3):648-60.
- Koton S, Schneider ALC, Windham BG, Mosley TH, Gottesman RF, Coresh J. Microvascular Brain Disease Progression and Risk of Stroke: The ARIC Study. Stroke. noviembre de 2020;51(11):3264-70.
- Bager JE, Jood K, Nordanstig A, Andersson T, Nåtman J, Hjerpe P, et al. Long-term risk-factor control and secondary prevention are insufficient after first TIA: Results from QregPV. European Stroke Journal. 30 de noviembre de 2023;23969873231215629.
- 132. Perue GG, Ying H, Bustillo A, Zhou L, Gutierrez CM, Wang K, et al. A 10-year review of antihypertensive prescribing practices after stroke and the associated disparities from the Florida Stroke Registry [Internet]. 2023 [citado 10 de julio de 2024]. Disponible en: http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.02.15.23286003
- 133. Hsu CY, Saver JL, Ovbiagele B, Wu YL, Cheng CY, Lee M. Association Between Magnitude of Differential Blood Pressure Reduction and Secondary Stroke Prevention: A Meta-analysis and Meta-Regression. JAMA Neurol. 1 de mayo de 2023;80(5):506.
- 134. Zhao YH, Gao H, Pan ZY, Li J, Huang WH, Wang ZF, et al. Prognostic Value of NT-proBNP After Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. abril de 2020;29(4):104659.
- 135. Hatab I, Kneihsl M, Bisping E, Rainer PP, Fandler-Höfler S, Eppinger S, et al. The value of clinical routine blood biomarkers in predicting long-term mortality after stroke. European Stroke Journal. junio de 2023;8(2):532-40.

- 136. Zhu Z, Muhammad B, Du B, Gu N, Meng TY, Kan S, et al. Elevated NT-proBNP predicts unfavorable outcomes in patients with acute ischemic stroke after thrombolytic therapy. BMC Neurol. 23 de mayo de 2023;23(1):203.
- 137. Poels MMF, Zaccai K, Verwoert GC, Vernooij MW, Hofman A, van der Lugt A, et al. Arterial Stiffness and Cerebral Small Vessel Disease: The Rotterdam Scan Study. Stroke. octubre de 2012;43(10):2637-42.
- 138. Zhai FF, Ye YC, Chen SY, Ding FM, Han F, Yang XL, et al. Arterial Stiffness and Cerebral Small Vessel Disease. Front Neurol. 28 de agosto de 2018;9:723.
- 139. Riba-Llena I, Jiménez-Balado J, Castañé X, Girona A, López-Rueda A, Mundet X, et al. Arterial Stiffness Is Associated With Basal Ganglia Enlarged Perivascular Spaces and Cerebral Small Vessel Disease Load. Stroke. mayo de 2018;49(5):1279-81.
- 140. Wei W, Chen Y, Lei D, Zhang Y, Weng X, Zhou Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide is a biomarker for screening ischemic cerebral small vessel disease in patients with hypertension. Medicine. agosto de 2018;97(35):e12088.
- 141. Vilar-Bergua A, Riba-Llena I, Penalba A, Cruz LM, Jiménez-Balado J, Montaner J, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and subclinical brain small vessel disease. Neurology.
  13 de diciembre de 2016;87(24):2533-9.
- 142. Tomita H, Metoki N, Saitoh G, Ashitate T, Echizen T, Katoh C, et al. Elevated Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels Independent of Heart Disease in Acute Ischemic Stroke: Correlation with Stroke Severity. Hypertens Res. 2008;31(9):1695-702.
- 143. García-Carmona JA, Conesa-García E, Vidal-Mena D, González-Morales M, Ramos-Arenas V, Sánchez-Vizcaíno-Buendía C, et al. Increased plasma levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as biomarker for the diagnosis of cardioembolic ischaemic stroke. Neurología. julio de 2024;39(6):496-504.
- 144. Mahinrad S, Bulk M, Van Der Velpen I, Mahfouz A, Van Roon-Mom W, Fedarko N, et al. Natriuretic Peptides in Post-mortem Brain Tissue and Cerebrospinal Fluid of Non-demented Humans and Alzheimer's Disease Patients. Front Neurosci. 26 de noviembre de 2018;12:864.
- 145. Mahinrad S, Sabayan B, Garner CR, Lloyd-Jones DM, Sorond FA. N-Terminal Pro Brain, N-Terminal Pro Atrial Natriuretic Peptides, and Dynamic Cerebral Autoregulation. JAHA. 20 de octubre de 2020;9(20):e018203.
- 146. Fish-Trotter H, Ferguson JF, Patel N, Arora P, Allen NB, Bachmann KN, et al. Inflammation and Circulating Natriuretic Peptide Levels. Circ: Heart Failure. julio de 2020;13(7):e006570.
- 147. Inkeri J, Tynjälä A, Forsblom C, Liebkind R, Tatlisumak T, Thorn LM, et al. Carotid intima-media thickness and arterial stiffness in relation to cerebral small vessel disease in neurologically asymptomatic individuals with type 1 diabetes. Acta Diabetol. julio de 2021;58(7):929-37.
- 148. The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Nasrallah IM, Pajewski NM, Auchus AP, Chelune G, Cheung AK, et al. Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control With Cerebral White Matter Lesions. JAMA. 13 de agosto de 2019;322(6):524.
- 149. Hughes D, Judge C, Murphy R, Loughlin E, Costello M, Whiteley W, et al. Association of Blood Pressure Lowering With Incident Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 19 de mayo de 2020;323(19):1934.

- 150. Miyagi T, Ishida A, Shinzato T, Ohya Y. Arterial Stiffness Is Associated With Small Vessel Disease Irrespective of Blood Pressure in Stroke-Free Individuals. Stroke. noviembre de 2023;54(11):2814-21.
- 151. Ohmine T, Miwa Y, Yao H, Yuzuriha T, Takashima Y, Uchino A, et al. Association between Arterial Stiffness and Cerebral White Matter Lesions in Community-Dwelling Elderly Subjects. Hypertens Res. 2008;31(1):75-81.
- 152. Del Brutto OH, Mera RM, Costa AF, Recalde BY, Rumbea DA, Sedler MJ. Arterial stiffness and progression of white matter hyperintensities of presumed vascular origin in community-dwelling older adults of Amerindian ancestry: The Atahualpa Project Cohort. Clinical Neurology and Neurosurgery. octubre de 2022;221:107411.
- 153. Tsao CW, Himali JJ, Beiser AS, Larson MG, DeCarli C, Vasan RS, et al. Association of arterial stiffness with progression of subclinical brain and cognitive disease. Neurology. 16 de febrero de 2016;86(7):619-26.
- 154. Petrea RE, O'Donnell A, Beiser AS, Habes M, Aparicio H, DeCarli C, et al. Mid to Late Life Hypertension Trends and Cerebral Small Vessel Disease in the Framingham Heart Study. Hypertension. septiembre de 2020;76(3):707-14.
- 155. Gómez-Choco M, García-Sánchez SM, Font MÀ, Mengual JJ, Blanch P, Castellanos P, et al. Biomarkers levels and brachial and central blood pressure during the subacute phase of lacunar stroke and other ischemic stroke subtypes. J Hum Hypertens. mayo de 2020;34(5):404-10.
- 156. Bergland OU, Halvorsen LV, Søraas CL, Hjørnholm U, Kjær VN, Rognstad S, et al. Detection of Nonadherence to Antihypertensive Treatment by Measurements of Serum Drug Concentrations. Hypertension. septiembre de 2021;78(3):617-28.
- 157. Augustin A, Coutts L, Zanisi L, Wierzbicki AS, Shankar F, Chowienczyk PJ, et al. Impact of Therapeutic Inertia on Long-Term Blood Pressure Control: A Monte Carlo Simulation Study. Hypertension. abril de 2021;77(4):1350-9.
- Banegas JR, Sánchez-Martínez M, Gijón-Conde T, López-García E, Graciani A, Guallar-Castillón P, et al. Numerical values and impact of hypertension in Spain. Revista Española de Cardiología (English Edition). mayo de 2024;S1885585724001440.
- 159. Banegas JR, Gijón-Conde T. Hypertension: The most common chronic health problem in Spain. A call to action. Hipertensión y Riesgo Vascular. julio de 2022;39(3):121-7.
- 160. Ma Y, Wang M, Chen X, Yao J, Ding Y, Gao Q, et al. Effect of the Blood Pressure and Antihypertensive Drugs on Cerebral Small Vessel Disease: A Mendelian Randomization Study. Stroke. julio de 2024;55(7):1838-46.
- 161. McNally RJ, Boguslavskyi A, Malek R, Floyd CN, Cecelja M, Douiri A, et al. Influence of Blood Pressure Reduction on Pulse Wave Velocity in Primary Hypertension: A Meta-Analysis and Comparison With an Acute Modulation of Transmural Pressure. Hypertension. julio de 2024;81(7):1619-27.
- 162. Kopczak A, Stringer MS, Van Den Brink H, Kerkhofs D, Blair GW, Van Dinther M, et al. The EffecTs of Amlodipine and other Blood PREssure Lowering Agents on Microvascular FuncTion in Small Vessel Diseases (TREAT-SVDs) trial: Study protocol for a randomised crossover trial. European Stroke Journal. marzo de 2023;8(1):387-97.

- 163. Singh SD, Senff JR, Van Duijn CM, Rosand J. Treating Hypertension: Important for Heart Health, Fundamental for Brain Health. Stroke. mayo de 2024;55(5):1464-6.
- 164. Webb AJS, Lawson A, Wartolowska K, Mazzucco S, Rothwell PM, on behalf of the OXVASC Study Cohort. Aortic Stiffness, Pulse Pressure, and Cerebral Pulsatility Progress Despite Best Medical Management: The OXVASC Cohort. Stroke. abril de 2022;53(4):1310-7.
- 165. Cao Y, Xu W, Liu Q. Alterations of the blood-brain barrier during aging. J Cereb Blood Flow Metab. junio de 2024;44(6):881-95.
- 166. Suri S, Chiesa ST, Zsoldos E, Mackay CE, Filippini N, Griffanti L, et al. Associations between arterial stiffening and brain structure, perfusion, and cognition in the Whitehall II Imaging Sub-study: A retrospective cohort study. Willey JZ, editor. PLoS Med. 29 de diciembre de 2020;17(12):e1003467.
- 167. Verheggen ICM, De Jong JJA, Van Boxtel MPJ, Gronenschild EHBM, Palm WM, Postma AA, et al. Increase in blood–brain barrier leakage in healthy, older adults. GeroScience. agosto de 2020;42(4):1183-93.
- 168. Del Giorno R, Troiani C, Gabutti S, Stefanelli K, Gabutti L. Comparing oscillometric and tonometric methods to assess pulse wave velocity: a population-based study. Annals of Medicine. enero de 2021;53(1):1-16.
- 169. M. Molina-Van den Bosch ; C. Jacobs-Cachá ; A. Vergara ; D. Serón; M.J. Soler. El rol del sistema renina angiotensina a nivel cerebral. Hipertensión y riesgo vascular. 38(3):125-32.
- 170. Ahmed HA, Ishrat T, Pillai B, Bunting KM, Patel A, Vazdarjanova A, et al. Role of angiotensin system modulation on progression of cognitive impairment and brain MRI changes in aged hypertensive animals A randomized double- blind pre-clinical study. Behavioural Brain Research. julio de 2018;346:29-40.
- 171. Ho JK, Moriarty F, Manly JJ, Larson EB, Evans DA, Rajan KB, et al. Blood-Brain Barrier Crossing Renin-Angiotensin Drugs and Cognition in the Elderly: A Meta-Analysis. Hypertension. septiembre de 2021;78(3):629-43.
- 172. Sink KM, Leng X, Williamson J, Kritchevsky SB, Yaffe K, Kuller L, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Cognitive Decline in Older Adults With Hypertension: Results From the Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med. 13 de julio de 2009;169(13):1195.
- 173. Xie W, Zhu D, Ji L, Tian M, Xu C, Shi J. Angiotensin-(1-7) improves cognitive function in rats with chronic cerebral hypoperfusion. Brain Research. julio de 2014;1573:44-53.
- 174. for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Ho JK, Nation DA. Memory is preserved in older adults taking AT1 receptor blockers. Alz Res Therapy. diciembre de 2017;9(1):33.
- 175. Deng Z, Jiang J, Wang J, Pan D, Zhu Y, Li H, et al. Angiotensin Receptor Blockers Are Associated With a Lower Risk of Progression From Mild Cognitive Impairment to Dementia. Hypertension. octubre de 2022;79(10):2159-69.