

# Los biomarcadores sanguíneos podrían ayudar a identificar el daño subclínico del cerebro causado por la hipertensión arterial

Alina González-Quevedo, Sergio González-García, Marisol Peña-Sánchez, Caridad Menéndez-Saíenz, Rebeca Fernández-Carriera, Anay Cordero-Einz

## RESUMEN

La hipertensión arterial es la enfermedad no trasmisible con mayor prevalencia en el mundo, reconocida desde hace mucho tiempo como el principal factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. La elevada presión sanguínea tiene consecuencias negativas en los principales órganos diana (corazón, riñón y cerebro) y en varios estudios se ha visto que es más frecuente el daño al cerebro que al corazón y al riñón. Las lesiones silentes pueden conducir subsecuentemente a la declinación cognitiva, la demencia o el ictus.

No obstante, raramente se realiza una pesquisa para el deterioro subclínico del cerebro ya que las escasas y costosas técnicas de imagenología requeridas no permiten su uso habitual por los médicos en el nivel primario de atención de salud. En consecuencia, el desafío consiste en la detección temprana de lesiones cerebrales asintomáticas con técnicas rentables que permita estudiar a miles de pacientes en la comunidad. En esta revisión presentamos una actualización del estado de biomarcadores investigados como alternativa para la detección temprana del daño cerebral en la hipertensión arterial,

potencialmente útiles para identificar a los pacientes que necesiten ser estudiados mediante una RMN cerebral: monitoreo ambulatorio de la presión arterial, evaluación cuantitativa microvascular de la retina, electroencefalografía cuantitativa, ultrasonografía carotídea, estudios neurocognitivos y biomarcadores sanguíneos. Se hace especial énfasis en los biomarcadores sanguíneos ya que nuestro grupo publicó la primera demostración preliminar de una asociación entre la enolasa sérica neuroespecífica y la gravedad de las lesiones de la sustancia blanca en pacientes con hipertensión esencial. En consecuencia, esta revisión examina el potencial de los biomarcadores sanguíneos como vía para una detección temprana más rápida, económica y accesible, lo cual es particularmente beneficioso en lugares con recursos limitados como es el caso de Cuba.

**PALABRAS CLAVE** Hipertensión arterial, enfermedad de los vasos pequeños, daño cerebral, biomarcadores, enfermedades de la sustancia blanca, leucoaraiosis, infarto lacunar, subunidad beta de la proteína S100 enlazadora de calcio, proteína S100B, proteína S100 enlazadora de calcio G, enolasa neuroespecífica, receptores NMDA, receptores, N-metil-D-aspartato, pesquisa masiva, Cuba

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HA) es la enfermedad no trasmisible con mayor prevalencia en el mundo, y es reconocida desde hace mucho tiempo como un importante factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares.[1] Se ha asociado con un 62% de riesgo de una enfermedad cerebrovascular, tal como el ictus isquémico, y el 49% de riesgo de una enfermedad cardiovascular.[2] Un metanálisis reciente mostró que el riesgo de sufrir un ictus aumenta con la gravedad del estado prehipertensivo.[3]

El manejo de la HA incluye la evaluación del daño a los órganos diana (o sea, el corazón, los vasos sanguíneos, los riñones y el cerebro), ya que el daño multiorgánico se relaciona con un peor pronóstico. Sin embargo, en la práctica, menos del 15% de los clínicos investigan el daño cerebral producido por la HA.[4]

El cerebro es una diana temprana del daño por HA.[1,5] Las lesiones cerebrovasculares subclínicas o silentes se detectan frecuentemente en pacientes asintomáticos mediante la neuroimagenología. Estas pueden conducir subsecuentemente a la declinación cognitiva, la demencia o el ictus.[6] Por eso, la detección temprana de tales lesiones identificaría a los pacientes con mayor riesgo de ictus, demencia y eventos cardiovasculares, los que pudieran beneficiarse de estrategias preventivas más agresivas.

Como la HA es tan frecuente, los clínicos buscan cuidadosamente signos de daño en los órganos. Actualmente existen numerosas evidencias acerca del papel crucial del daño subclínico en los órganos,[1,4,7] bien establecido para las enfermedades cardiovasculares y renales debido a que las técnicas aplicadas

están ampliamente disponibles. En cambio, la detección del deterioro temprano del cerebro requiere de técnicas de imagenología muy escasas y costosas para ser usadas de forma rutinaria en la práctica médica general.

El reto consiste en detectar tempranamente las lesiones cerebrales asintomáticas con técnicas rentables para el pesquiasaje masivo de la población. Este artículo revisa la situación actual de los biomarcadores para la detección temprana del daño cerebral en la HA, con énfasis en el uso de los biomarcadores sanguíneos, a la vez que presenta nuestra experiencia y consideraciones sobre los marcadores bioquímicos séricos de las lesiones cerebrales.

El objetivo es revisar los distintos biomarcadores empleados para la detección temprana del daño cerebral en la HA y evaluar la utilidad y factibilidad de su uso habitual. Se estudiaron particularmente los biomarcadores sanguíneos, debido a que son una solución más accesible, rápida y menos costosa, que requieren habilidades mínimas para su interpretación.

## OBTENCIÓN DE PRUEBAS

Se identificaron los estudios incluidos en las bases de datos PubMed, SciELO y Cochrane el día 30 de marzo del 2015 con el uso de los siguientes términos de búsqueda: hipertensión Y daño cerebral Y biomarcadores, sin restricción del idioma. Se incluyeron los estudios publicados que evaluaron el daño cerebral subclínico en pacientes con HA mediante varios biomarcadores (imagenología cerebral, monitoreo ambulatorio de la presión arterial, evaluación cuantitativa microvascular de la retina, electroencefalografía cuantitativa, ultrasonografía carotídea, estudios neurocognitivos y biomarcadores sanguíneos).

## Artículo de Revisión

Como las lesiones subclínicas de la sustancia blanca (LSB) tienen otros factores de riesgo además de la HA (edad, diabetes mellitus y otros),[6] también se incluyeron estudios que consideran la edad y la diabetes mellitus, y estudios a nivel de la comunidad de las asociaciones entre las LSB asintomáticas y los biomarcadores sanguíneos. Se revisaron las referencias de los artículos encontrados para buscar otras fuentes importantes.

### RESULTADOS

**La hipertensión y el daño cerebral subclínico** La HA puede dañar al organismo subrepticiamente durante años antes de que se desarrollen los síntomas, mediante una cascada de eventos que engrosan y endurecen las paredes arteriales de todo el organismo, lo que bloquea el flujo sanguíneo hacia el corazón, los riñones, el cerebro y los miembros. Este daño silencioso y progresivo durante décadas conduce subsecuentemente a la enfermedad arterial periférica o a daños en corazón, riñones y cerebro.[8,9]

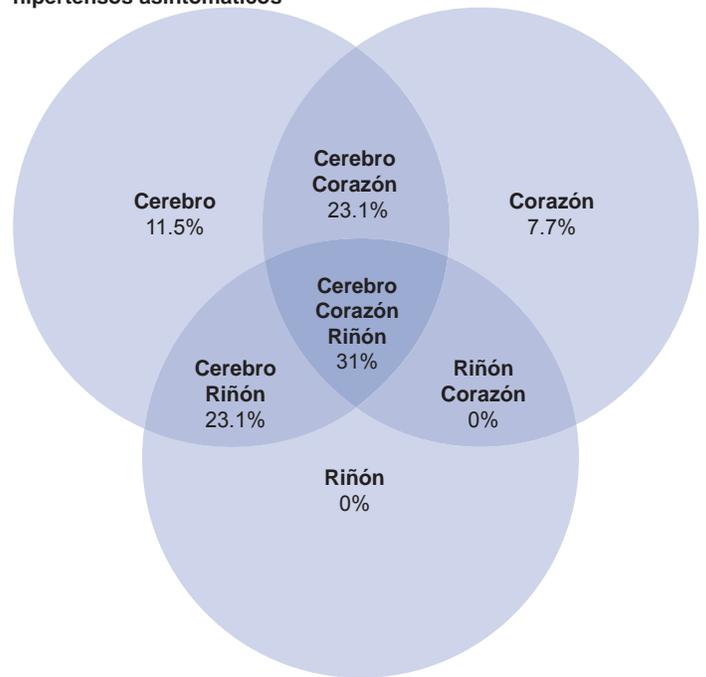
Los continuos cambios de la presión sanguínea en el cerebro producen remodelación vascular, alteraciones hemodinámicas, incremento de la resistencia vascular y disfunciones endoteliales, todas relacionadas con el daño tisular que se manifiesta en infartos lacunares silentes, microsangramientos y cambios en la sustancia blanca. La isquemia crónica o disrupción aguda del suministro de sangre al tejido cerebral puede además desatar el daño cognitivo leve, la demencia, los episodios isquémicos transitorios o el ictus.[10,11]

Un estudio poblacional de 3 600 participantes (sin ictus o crisis isquémica transitoria, con un promedio de edad de 65 años) con el uso de la RMN encontró solo el 4.4% de la población sin ninguna anomalía en la sustancia blanca. O sea, la amplia mayoría de la población tenía cambios degenerativos asociados a la reducción de las funciones cognitivas y de las extremidades inferiores.[12]

Las LSB cerebrales silentes se detectan frecuentemente en las RMN del cerebro de los adultos mayores, sin embargo, tienden a presentarse más tempranamente y parecen ser más graves en pacientes con HA.[13] En el estudio del Riesgo de Arteroesclerosis en las Comunidades (ARIC por sus siglas en inglés) con 1 920 personas de 55–72 años, sin registro de ictus o ataque isquémico transitorio, la prevalencia de LSB determinada por RMN fue del 85% y estaban asociadas a la duración de la HA, su tratamiento y control.[14] En el Estudio de Salud Cardiovascular, la prevalencia de LSB fue del 87% en pacientes con HA.[15] Van Boxtel ha encontrado una menor prevalencia de LSB en 65% de los pacientes con HA con una edad promedio de 57.4 años,[16] y Henskens, en el 44% de una cohorte más joven (con una edad media de 51.6 años).[7] En un estudio cubano de pacientes con HA y una media de 44.2 años de edad, las lesiones silentes clásicas se detectaron en el 40%;[17] no obstante, nuestro grupo encontró LSB silentes en el 73.9% de los casos de una cohorte más vieja (con una media de 59 años de edad) de pacientes con HA esencial.[18] y más recientemente, las lesiones cerebrales silentes clásicas detectadas por RMN se encontraron en el 70.6% de los pacientes con HA esencial.[19] En resumen, la frecuencia de las LSB se incrementa con la edad.

Henskens mostró que el daño cerebrovascular era más frecuente que el daño cardiorenal en pacientes con HA esencial.[7] Las

**Figura 1: Daño detectado en órgano diana en 34 pacientes hipertensos asintomáticos**



Source: González-García,[19] bajo los términos de Commons Attribution 4.0 license

pautas europeas del 2013 para la HA[1] recomiendan la búsqueda de daños asintomáticos de los órganos, particularmente de la enfermedad cardiovascular y la renal crónica; aun cuando reconocen que los estudios del cerebro con RMN muestran que las lesiones cerebrovasculares silentes tienen mayor prevalencia (44%) que los daños subclínicos cardíacos (21%) y renales (26%) y que estas frecuentemente ocurren sin la presencia de otros signos de daño en los órganos. Nosotros evaluamos los tres principales órganos diana (corazón, riñón y cerebro) en un grupo de pacientes asintomáticos con HA esencial y encontramos que el cerebro es por mucho el órgano afectado más frecuentemente (77.8%), seguido por el corazón (59.2%) y los riñones (55.5%). Se observó daño cerebral silente sin daño cardiorenal en el 11.5% de los casos (Figura 1).[19]

Van Dijk demostró que las presiones sanguíneas sistólica y diastólica tenían una asociación positiva con la progresión de las LSB en pacientes de 60–90 años de edad, y que las nuevas lesiones se presentaban en hasta el 40% de los pacientes.[20] Este efecto en la progresión de las lesiones cerebrales era más fuerte en pacientes más jóvenes y permanecía después de ajustarlo por el uso de medicamentos antihipertensivos.[20] Gottesman encontró un patrón similar para los pacientes de mediana edad.[21]

Aunque la HA afecta a todo el sistema vascular, sus efectos específicos en los vasos pequeños determinan la gravedad del daño a las estructuras cerebrales.[8,13] Los vasos perforantes—que se originan en las arterias corticales y leptomeníngicas—tienen un sistema de anastomosis relativamente pobre, lo que hace que la sustancia blanca sea particularmente vulnerable a los cambios de la presión sanguínea, por lo que se ha observado que tanto la presión baja como la alta son factores de riesgo para las LSB.[8]

Sierra expuso la hipótesis de que la HA de larga duración produce lipohialinosis medial y engrosamiento de las paredes vasculares, con estrechamiento luminal de las arterias perforantes pequeñas y de las arteriolas que nutren la sustancia blanca profunda, desarrollándose los cambios que conducen a las LSB.[22]

Las LSB también se relacionan con dificultades cognitivas leves en adultos mayores con cognición intacta.[23] En los pacientes con HA y edades entre 40 y 88 años, la prevalencia de los infartos cerebrales silentes varía desde el 20% hasta el 86% y se relaciona con el ictus y la declinación cognitiva.[20] El Estudio Multiétnico del Norte de Manhattan (NOMAS por sus siglas en inglés) examinó una población sin accidentes cerebrovasculares clínicamente definidos, y encontró que el 17.7% tenía infartos cerebrales subclínicos y la prevalencia aumentaba con la edad.[24] Tanto los infartos subclínicos, como el volumen de hiperintensidad de la sustancia blanca, estaban asociados a un peor desempeño cognitivo integral.[25] Delgado encontró recientemente una prevalencia del 10.1% de infartos cerebrales silentes en una cohorte de 976 pacientes con hipertensión esencial y edades de 50 a 70 años.[26] La alta prevalencia de infartos cerebrales silentes en la población y sus consecuencias clínicas condujeron a la Asociación Americana del Corazón a incluirlos en su definición de ictus actualizada en el año 2013.[27]

La investigación en la tercera generación del Estudio Framingham del Corazón encontró un envejecimiento acelerado del cerebro en individuos con HA y prehipertensos entre 40 y 50 años, incluyendo daño a la integridad estructural de la sustancia blanca y gris del cerebro. Ellos concluyeron que la lesión vascular sutil del cerebro, producida por el incremento de la presión sanguínea se desarrolla gradualmente, con efectos evidentes incluso en los adultos jóvenes. Sus hallazgos también mostraron daños significativos de las células cerebrales en personas con HA décadas antes de la aparición de síntomas de demencia,[2] poniendo de relieve la necesidad del control temprano y óptimo de la presión sanguínea.

Lo anterior respalda la opinión de que el daño cerebral expresado como LSB y los infartos silentes del cerebro pueden encontrarse en pacientes asintomáticos con HA,[1,7] lo que enfatiza la importancia de evaluar las lesiones cerebrales subclínicas en pacientes con HA, particularmente en aquellos que presentan cambios cognitivos.

**Evaluación de las lesiones cerebrales subclínicas en los pacientes con HA** El patrón de referencia para la evaluación del daño cerebral temprano en HA es la RMN cerebral, aunque también se ha empleado la tomografía de emisión de positrones (PET por sus siglas en inglés).[7,28] Los recientes avances en los métodos de RMN que emplean agentes de contraste, proporcionan mayores oportunidades de medir los eventos en el sistema vascular cerebral, tales como ruptura de la barrera hematoencefálica, infiltración de leucocitos, adhesión celular, regulación positiva de las moléculas y remodelación vascular.[29]

Mientras que la evaluación de los efectos cardiorrenales de la HA se ha realizado normalmente en la práctica clínica durante años, no ha sido así para el daño neurológico causado por HA debido a la limitada disponibilidad de la RMN y las consideraciones de costo. En consecuencia, se necesitan métodos alternativos para demostrar el daño neurológico asintomático debido a la HA.

Se han propuesto otras técnicas más accesibles y menos costosas para evaluar el riesgo del daño cerebral subclínico, tales como el monitoreo ambulatorio de la presión arterial,[16,24] la evaluación cuantitativa microvascular de la retina,[30,31] la electroencefalografía cuantitativa,[17,32] la ultrasonografía carotídea[19] y los estudios neurocognitivos.[9]

**Monitoreo ambulatorio de la presión arterial** El monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) durante veinticuatro horas se ha convertido en una herramienta importante para mejorar el diagnóstico y manejo de la HA. Varios estudios han demostrado una asociación entre los resultados del MAPA de 24 horas y las hiperintensidades de la sustancia blanca en los pacientes con HA.[16,22,33,34] Sin embargo, la mayoría de estos estudios han sido transversales, por lo que cualquier conclusión sobre la dirección de la relación entre el MAPA y las LSB es solo especulativa. Se necesitan estudios longitudinales para establecer la causalidad.

Los componentes continuos y pulsátiles de la presión sanguínea durante día y noche por 24 horas han ido ganando interés en la predicción de LSB, infartos lacunares y los ictus. Van Boxtel no encontró ninguna asociación entre la disminución nocturna de la presión sanguínea y la carga de hiperintensidad de la sustancia blanca; mientras que los promedios de la presión del pulso diurna y la de 24 horas se relacionaban con las LSB paraventriculares; y la presión sanguínea sistólica y la media de la presión arterial para todos los períodos fueron mayores en los pacientes con infartos lacunares. El autor concluyó que no había ninguna relación entre el ritmo de la presión sanguínea diurna y los signos de daño cerebral, ya sea estructural o funcional, en una población de individuos recién diagnosticados con HA, pero que los perfiles del MAPA pueden predecir el tipo de lesiones en las anomalías cerebrales asintomáticas tempranas.[16]

Aún no se conoce si el MAPA pudiera ser útil y hasta qué punto sería su utilidad para detectar el daño subclínico del sistema nervioso central en pacientes con HA. No obstante, en el 2014, en el estudio PROOF de Avet de 830 individuos con edades de 65±1 años se observaron relaciones entre la puntuación total de las LSB y la presión sanguínea sistólica durante 24 horas, la presión sanguínea diastólica durante 24 horas, la presión sanguínea sistólica y diastólica diurna, y la presión sanguínea sistólica nocturna; la puntuación de las LSB no presentó ninguna asociación con la caída nocturna de la presión sanguínea, ni con ningún otro factor de riesgo cardiovascular reconocido. Ellos identificaron una media del umbral de la presión sanguínea sistólica durante 24 horas de 123 mmHg para la detección de los pacientes con alto riesgo de presentar LSB.[34]

**Evaluación cuantitativa microvascular de la retina** La retina ofrece una ventana única, no invasiva y fácilmente accesible para estudiar la etiología microvascular de la enfermedad cerebrovascular. Los cambios de la HA de la retina definidos cualitativamente a partir del examen del fondo de ojo se han clasificado tradicionalmente en cuatro grados de retinopatía:[35] sin embargo, actualmente la mayoría de los pacientes con HA se diagnostican tempranamente en el proceso de su enfermedad y se observan muy raramente hemorragias y exudados (grado 3), y papiledema (grado 4). Los grados de retinopatía más leves parecen ser sobre todo alteraciones arteriolas no específicas (grados 1 y 2) y se ha cuestionado su utilidad para el pronóstico.[5]

Por consiguiente, se han desarrollado y estudiado métodos más selectivos para la investigación ocular objetiva del daño de la HA. La fotografía digitalizada de la retina se ha empleado para cuantificar las propiedades geométricas y topológicas de las arteriolas y de los entramados venosos que demuestran que el estrechamiento arteriolar y venoso puede preceder al desarrollo de la HA.[31]

Cheung desarrolló nuevos parámetros cuantitativos y cualitativos para describir los patrones de ramificación de la retina y mejorar la sensibilidad y especificidad en la detección de alteraciones microculatorias de la retina. Este enfoque proporcionó datos interesantes en la evaluación cuantitativa y cualitativa de las anomalías microvasculares de la retina en una población general, así como sus relaciones con los valores de presión sanguínea. [30] Scuteri relacionó la presencia de las LSB no solo con el aumento de la presión sistólica braquial, la presión del pulso y el endurecimiento arterial, sino también con el estrechamiento de las arterias de la retina.[9]

Se sabe que el flujo microvascular de la retina se reduce en personas con LSB e infarto lacunar. En una cohorte de 1 684 individuos asintomáticos de 51 a 72 años de edad del estudio ARIC, aquellos con LSB presentaban mayor probabilidad de tener anomalías microvasculares y mayor riesgo a largo plazo de la enfermedad cerebrovascular subclínica definida por RMN, independientemente de los factores de riesgo convencionales. Los autores del estudio ARIC sugirieron que las anomalías microvasculares de la retina son marcadores tempranos y posiblemente más sensibles de la enfermedad subclínica de los vasos pequeños cerebrales que las técnicas de imagenología. [36]

Aunque la evaluación cuantitativa microvascular de la retina parece ser prometedora como biomarcador para la predicción temprana del daño cerebral en los pacientes con HA, un obstáculo para que se traduzca en práctica clínica común es la necesidad de documentar y medir con precisión el estrechamiento arteriolar de la retina; para esto se necesitan equipos altamente especializados y automatizados que no están aun generalmente disponibles a nivel de la atención primaria.

**Encefalografía cuantitativa** Otra línea de investigación es la actividad eléctrica cerebral en la HA. En un estudio en sujetos neurológicamente asintomáticos con HA esencial se observó que el EEG cuantitativo mostraba actividad cerebral espontánea alterada, fundamentalmente en las regiones frontal y media del hemisferio izquierdo, que los autores interpretaron debida a la hipoperfusión cerebral.[32] Los mismos investigadores posteriormente utilizaron la tomografía electromagnética de baja resolución para investigar la actividad eléctrica anormal en 84 pacientes hipertensos sin antecedentes de enfermedad neurológica.[37] Ellos encontraron que las fuentes eléctricas se localizaban principalmente en las áreas derechas de Brodmann 17 y 37, y las áreas izquierdas de Brodmann 6, 10 y 39, que son muy sensibles a la hipoperfusión que resulta de la HA. Aunque estos estudios revelaron deficiencias en la actividad eléctrica del cerebro en pacientes con HA asintomáticos, ninguno asoció los hallazgos del EEG con las lesiones del cerebro detectadas por RMN.[32,37]

Hernández evaluó la exactitud del diagnóstico de una amplia batería de pruebas para la predicción de lesiones cerebrales subclínicas detectadas por RMN en un estudio piloto con 50 pacientes con HA sin enfermedad neurológica conocida (excluidos del Proyecto Cubano del Mapeo del Cerebro Humano, solo porque tenían HA), y notó que el EEG cuantitativo predecía las lesiones más graves observadas por RMN, con una exactitud diagnóstica de casi el 91%.[17] Brown evaluó los resultados del EEG convencional en los mismos pacientes al cuantificar las observaciones de la inspección visual con el uso de la escala grand total del EEG, y encontró una asociación entre la gravedad de los cambios del EEG y las lesiones cerebrales observadas por RMN.[38]

**Ultrasonografía carotídea** Existen muy pocos estudios que correlacionen los parámetros estructurales y hemodinámicos del ultrasonido carotídeo con la extensión de las lesiones cerebrales por RMN en pacientes asintomáticos con HA, y los resultados son controvertidos. La variable que más frecuentemente se ha examinado en el ultrasonido extracraneal es el grosor de la íntima media, que se encontró incrementada en asociación con lesiones cerebrales observadas por RMN.[17,39] En una cohorte de 1 684 personas asintomáticas con edades entre 51 y 72 años del estudio ARIC, los individuos con LSB tenían incrementado el grosor de la íntima media de la carótida.[36] Sin embargo, Heliopoulos no encontró tal asociación en una muestra de 52 pacientes con HA (media de 71.4 años de edad).[40] El endurecimiento arterial también se ha vinculado con el daño microvascular del cerebro. [9] Maillard encontró que la presión sistólica estaba linealmente relacionada con los marcadores de daño microestructural de la sustancia blanca cerebral en adultos jóvenes.[2] A su vez, la presión sistólica alta se ha considerado como el resultado del envejecimiento arterial acelerado o el incremento de la rigidez. [41] Nuestro grupo recientemente encontró un incremento del índice de resistividad y un decrecimiento de la velocidad diastólica en pacientes con HA esencial que tenían lesiones clásicas del cerebro detectadas por RMN, que posiblemente indiquen un patrón de flujo carotídeo resistivo en estos pacientes.[19]

**Evaluación neuropsicológica** Los métodos neuropsicológicos han mostrado daños en distintos dominios cognitivos en pacientes con HA (en atención, memoria y función ejecutiva), que afectan predominantemente la función ejecutiva expresada como una menor velocidad de procesamiento de la información, dificultad en la capacidad de cambiar de una tarea a otra y deficiencias en la memoria de trabajo (capacidad de mantener y manejar la información).[9] Se ha sugerido que el aumento de la presión sanguínea puede explicar el deterioro de las funciones cognitivas de los individuos con HA por medio de la enfermedad de vasos pequeños, las lesiones de la sustancia blanca y la disfunción endotelial.[20] Van Boxtel encontró una asociación entre la presencia de las LSB y el pobre desempeño en las pruebas neuropsicológicas en pacientes con HA esencial, asintomáticos y nunca tratados.[16]

Existen cada vez más evidencias de que el efecto negativo de la presión sanguínea elevada en el envejecimiento cognitivo probablemente es causado sobre todo por las LSB. El incremento del volumen de las LSB se ha asociado a un decrecimiento de la memoria episódica y la función ejecutiva, una asociación que es más fuerte para la evolución de las LSB ya existentes que para el surgimiento de nuevas LSB.[42]

**Tabla 1: Asociación de varios biomarcadores sanguíneos con lesiones observadas por RMN en individuos neurológicamente asintomáticos**

Biomarcador	Autor, año	n	Características de la población	Muestra	País	Hallazgos por la RMN		
Proteína C reactiva	Wright, 2009[45]	527	Sin ictus, en la comunidad, >55 años	Suero	EE. UU.	Sin cambio	n/e	n/e
	Satizabal, 2012[46]	1841	En la comunidad, 65-80 años	Plasma	Francia	Aumentado	Sin cambio	n/e
	Mitaki, 2015[47]	519	Neurológicamente normal, 29-90 años, media 63.5 (DS 10.3)	Suero	Japón	Sin cambio	Aumentado	Sin cambio
	Abe, 2014[48]	228	Voluntarios sanos 31-83 años, media 65 (DS 7)	Plasma	Japón	Aumentado <sup>a</sup>	n/e	n/e
	Shoamanesh, 2015[49]	1763	En la comunidad, edad media 62 años (DS 9.1)	Plasma/suero	EE. UU.	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio
	Kim, 2011[50]	1586	Asintomático 20-86 años, media 53.6	Sangre total	Corea del Sur	Aumentado <sup>b</sup>	n/e	n/e
Interleuquina-6 (IL-6)	Satizabal, 2012[46]	1841	En la comunidad, 65-80 años	Plasma	Francia	Aumentado	Sin cambio	n/e
	Abe, 2014[48]	228	Voluntarios sanos, 31-83 años, media 65 (DS 7)	Plasma	Japón	Aumentado <sup>a</sup>	n/e	n/e
Fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas	Wright, 2009[45]	527	Sin ictus, en la comunidad, >55 años	Suero	EE. UU.	Aumentado	n/e	n/e
	Shoamanesh, 2015[49]	1763	En la comunidad, edad promedio 60.2 años (DS 9.1)	Plasma/suero	EE. UU.	Aumentado	Aumentado	Sin cambio
Mieloperoxidasa	Wright, 2009[45]	527	Sin ictus, en la comunidad, >55 años	Suero	EE. UU.	Aumentado	Sin cambio	n/e
	Shoamanesh, 2015[49]	1763	En la comunidad, edad promedio 60.2 años (DS 9.1)	Plasma/suero	EE. UU.	Disminuido	Disminuido	Aumentado
sRAGE	Hudson, 2011[51]	1102	Sin ictus, en la comunidad, >55 años	Suero	EE. UU.	Disminuido <sup>c</sup>	Disminuido <sup>c</sup>	n/e
Péptido natriurético N-terminal del cerebro	Dadu, 2013[52]	1501	ECV y sin ictus, edad promedio 65.2 años (DS 4.6)	Plasma	EE. UU.	Aumentado	Aumentado	n/e
	Reinhard, 2012[53]	20	ECV y sin ictus, diabético, edad promedio 57 años (DS 10)	Plasma	EE. UU.	Aumentado	n/e	n/e
Troponina T Cardíaca	Dadu, 2013[52]	1502	ECV y sin ictus, edad promedio 65.2 años (DS 4.6)	Plasma	EE. UU.	Aumentado	Aumentado	
Receptor 2 del TNF						Sin cambio	Sin cambio	Aumentado
Osteoprotegerina						Aumentado	Aumentado	Sin cambio
Molécula de Adhesión Inter-celular 1	Shoamanesh, 2015[49]	1763	En la comunidad, edad promedio 60.2 años (DS 9.1)	Plasma/suero	EE. UU.	Aumentado	Aumentado	Sin cambio
TNF α						Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio
Conteo leucocitario	Kim, 2011[50]	1586	Asintomático, 20-86 años, media 53.6	Sangre total	Corea del Sur	Aumentado	n/e	n/e

<sup>a</sup> solamente para la hiperintensidad periventricular y no para la hiperintensidad profunda y subcortical de la sustancia blanca

<sup>b</sup> en el análisis univariado; la asociación desaparece después de los ajustes por el conteo leucocitario, la edad, el sexo, los factores de riesgo cardiovascular y el empleo de la aspirina

<sup>c</sup> solamente en pacientes negros para las LSB y pacientes latinos para los infartos cerebrales silentes

ECV: enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria del corazón o insuficiencia cardíaca) n/e: no estudiado TNF: factor de necrosis tumoral LSB: lesiones de la sustancia blanca

Las pruebas cognitivas pueden ayudar a detectar el deterioro inicial en pacientes con HA, aunque su aplicación generalizada constituye un reto, ya que consumen mucho tiempo y requieren un alto grado de destreza para su interpretación.

**Biomarcadores sanguíneos** Extraer sangre es un procedimiento simple y habitual para la evaluación de numerosos parámetros celulares y bioquímicos en afecciones médicas. Algunos de

estos parámetros se han examinado en relación con el daño cerebral subclínico en individuos asintomáticos. Las LSB y los infartos cerebrales silentes son la expresión imagenológica por RMN de la enfermedad de los vasos pequeños cerebrales, cuyo factor principal de riesgo es la HA, aunque también incluye otros tales como la edad y la diabetes mellitus.[6] Los mecanismos que conducen al desarrollo de las LSB subclínicas pueden ser diferentes, pero las lesiones básicas probablemente

comparten indicadores moleculares comunes de lesiones en el torrente sanguíneo. En consecuencia, consideramos que la información sobre los biomarcadores sanguíneos del daño cerebral asintomático en individuos con otras afecciones que los predisponen, puede también ser valiosa para apreciar los cambios observados en pacientes con HA.

La inflamación sistémica de bajo grado participa en la fisiopatología de la HA, y la proteína C reactiva (RCP por sus siglas en inglés) —posiblemente el marcador sanguíneo más estudiado para la inflamación relacionada con HA— se ha asociado a un mayor riesgo y gravedad de ictus en poblaciones saludables[43] y entre hombres hipertensos.[44] Sin embargo, las pruebas que relacionan los marcadores inflamatorios y el daño cerebral son discutibles. La Tabla 1 resume los resultados de la relación de varios biomarcadores sanguíneos con la presencia de lesiones cerebrales detectadas por RMN en individuos neurológicamente asintomáticos. Se ha observado que los incrementos de marcadores inflamatorios asociados a lipoproteínas, fosfolipasa A2 y mieloperoxidasa, pero no a la RCP, se relacionaban con una mayor carga de LSB.[45] Satizabal estudió una muestra de adultos mayores y encontró una relación entre la interleuquina-6 (IL-6) circulante y los niveles de RCP con las LSB más graves, pero no con los infartos lacunares;[46] a su vez Mitaki halló resultados opuestos con la RCP, o sea, una asociación con los infartos lacunares silentes pero no con las LSB o con microsangramientos cerebrales.[47] Por otro lado, los altos niveles de IL-6 y RCP se consideraron biomarcadores útiles para identificar un alto riesgo de hiperintensidades periventriculares en sujetos japoneses saludables.[48]

El estudio de Shoamanesh con una muestra de individuos de mediana edad ( $n = 1\ 763$ ) es quizás uno de los más amplios que analizan el posible papel de la inflamación en la patogénesis de la enfermedad cerebral de vasos pequeños.[49] Este estudio evaluó la relación de un conjunto exhaustivo de 15 marcadores inflamatorios sistémicos con las mediciones de RMN en la enfermedad cerebral de vasos pequeños. Los mayores niveles del receptor 2 del factor de necrosis tumoral (TNF por sus siglas en inglés) y la mieloperoxidasa se asociaron al microsangramiento cerebral, pero no a las LSB o a los infartos lacunares. De igual modo, en los participantes con mayores volúmenes de LSB e infartos cerebrales se observaron mayores niveles de osteoprotegerina, de la molécula de adhesión intercelular 1 y de la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas, así como menores niveles de mieloperoxidasa. No se encontraron relaciones entre los microsangramientos cerebrales y la osteoprotegerina, la molécula de adhesión intercelular 1 y la fosfolipasa A2 asociada a las lipoproteínas; ningún cambio en los niveles de RCP o de TNF alfa estuvo acompañado de lesiones cerebrales detectadas por RMN.

Kim empleó el conteo de leucocitos como marcador de la inflamación sistémica en su estudio de 1 586 individuos asintomáticos a quienes hicieron RMN del cerebro en un reconocimiento sistemático. Este autor encontró que el conteo elevado de leucocitos en la sangre estuvo relacionado con las LSB moderadas a graves, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular conocidos, tales como edad, HA y diabetes.[50] Además, estos autores encontraron que los mayores niveles de RCP se relacionaban con las LSB moderadas a graves,

pero esta asociación desaparecía después de ajustar los datos por el conteo de leucocitos, la edad y otras variables clínicas y demográficas.

En el estudio NOMAS, en sujetos sin ictus en los EE.UU., los menores niveles en suero de receptores solubles para los productos finales de la glicación avanzada (sRAGE, por sus siglas en inglés) se asociaron a una mayor prevalencia de infartos cerebrales silentes y a las LSB en hispanos y negros, respectivamente, lo que sugiere que los sRAGE pudieran predecir la enfermedad cerebrovascular subclínica, particularmente en los grupos étnicos y raciales con mayores riesgos de presentar la enfermedad cerebrovascular.[51]

También se han examinado algunos biomarcadores para los trastornos cardiovasculares. Los péptidos superiores N-terminales natriuréticos cerebrales y la troponina T cardíaca se asociaron con infartos cerebrales silentes y LSB, lo que sugiere la utilidad de estos en la identificación de individuos con lesiones cerebrales subclínicas.[52] Además, un pequeño estudio transversal realizado por Reinhard mostró que los péptidos N-terminales natriuréticos cerebrales correlacionaron positivamente con las LSB en pacientes diabéticos.[53] Los marcadores plasmáticos de disfunción endotelial, tales como la molécula de adhesión intercelular 1 y la selectina P, también se han asociado con las LSB.[54,55]

Se investigaron los biomarcadores sanguíneos para la inflamación sistémica, la disfunción endotelial y el estrés oxidativo en relación con el daño cerebral subclínico en la población general, en pacientes hipertensos y en aquellos con diabetes mellitus; sin embargo, se han estudiado con menor profundidad los biomarcadores que son más específicos para el daño cerebral. En la revisión de Abraham en el 2016 sobre los factores de riesgo cardiovascular y de la enfermedad cerebral de vasos pequeños, en que evaluó los estudios que relacionaban los biomarcadores sanguíneos no glicémicos con las LSB, no se analizaron los biomarcadores sanguíneos específicos para el daño cerebral.[56]

Los biomarcadores sanguíneos específicos para el daño cerebral se han empleado para evaluar el grado de la lesión cerebral y como pronóstico en varios contextos clínicos (ictus, lesión traumática del cerebro y paro cardíaco, entre otros),[57–62] y también como parámetros finales para evaluar el efecto de las nuevas terapias.[63] En general, no obstante la etiología de la mayoría de las lesiones cerebrales, en algún momento llega a comprometerse la barrera hematoencefálica, lo que facilita que lleguen a la sangre los contenidos citosólicos liberados del tejido cerebral lesionado. Entre estos biomarcadores, las proteínas específicas del cerebro (de origen neuronal o glial), han recibido cada vez mayor atención en la investigación clínica neurológica, entre ellas: la enolasa neuroespecífica (NSE por sus siglas en inglés), una proteína neuronal citosólica[57,59], así como la proteína fijadora de calcio S100B y la proteína glial fibrilar ácida (GFAP por sus siglas en inglés), ambas derivadas de proteínas gliales.[59–61]. También han sido objeto de interés creciente los autoanticuerpos contra las proteínas específicas del cerebro.[64] Los estudios que utilizaron autoanticuerpos contra los péptidos NR1[63] y NR2 de los receptores NMDA [65–68] parecen prometedores como biomarcadores del daño cerebral en los ictus isquémicos.

La idea de utilizar los biomarcadores sanguíneos del daño cerebral para predecir el daño subclínico del cerebro asociado a HA es atractiva y está respaldada por los hallazgos mencionados anteriormente que demuestran claramente presencia de lesiones cerebrales subclínicas en pacientes con HA que eran neurológicamente asintomáticos. Estas regiones cerebrales afectadas crónicamente —y que involucran principalmente la sustancia blanca— pueden liberar moléculas cerebrales específicas al torrente sanguíneo a un ritmo muy inferior al de lesiones cerebrales agudas (ictus, trauma cerebral e isquemia general debida al paro cardíaco). Sin embargo, la posibilidad de detectar en la sangre estas proteínas específicas del cerebro aumenta indudablemente con la mayor disponibilidad y sensibilidad de los actuales kits comerciales. En este sentido, es aún más prometedor medir los autoanticuerpos contra estas proteínas o sus subunidades, al tratarse de lesiones cerebrales establecidas crónicamente, como ocurre con HA.[64–69]

Algunos estudios han investigado las concentraciones séricas de proteínas específicas del cerebro en personas asintomáticas con HA, pero no han buscado asociaciones con los cambios cerebrales subclínicos observados por RMN. Dambinova no encontró cambios en los autoanticuerpos NR2A en una cohorte joven de 25 pacientes con HA (con una edad media de 36.9 años).[66] Schmidt proporcionó pruebas preliminares de que el incremento de S100B estaba asociado con la eclampsia, pero no con la preeclampsia o la HA crónica en mujeres gestantes (aunque estas afecciones son muy distintas a la HA esencial), y lanzó la hipótesis de que el incremento de S100B pudiera ser secundario a los cambios cerebrovasculares que conducen a la sobreperfusión, el edema y la isquemia, así como a las crisis en sí mismas.[70] Al-Rawi midió los niveles salivares y séricos de NSE en 25 pacientes con HA y observó mayores niveles séricos de NSE en los pacientes con HA que en los controles saludables, con valores que varían entre los obtenidos en los pacientes con ictus isquémicos y los controles saludables. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas[71] debido posiblemente al pequeño tamaño de la muestra.

Gruden estudió 72 voluntarios saludables de ambos sexos y distintas edades y niveles de presión sanguínea a quienes midió la S100B, el fragmento peptídico HLDF24 del factor de diferenciación de la leucemia (HLDF, de sus siglas en inglés) y los autoanticuerpos idiotípicos contra estas proteínas para determinar su posible utilidad como biomarcadores de riesgo para la HA. Encontraron que las concentraciones séricas de estos factores moleculares variaron significativamente según el nivel de la presión sanguínea, aún entre aquellos con presión sanguínea óptima y los que tenían presión sanguínea simplemente “normal.” Los autores concluyeron que las variaciones en la concentración sérica de estos factores y sus anticuerpos pudieran predecir de manera fidedigna el riesgo de la HA en adultos saludables.[69]

Nuestra revisión mostró que el único intento de predecir el daño cerebral silente en la HA esencial por la medición de proteínas específicas del cerebro en el suero fue un estudio piloto realizado por nuestro grupo donde se evaluaron las concentraciones de NSE y S100B en el suero de 50 pacientes asintomáticos con HA esencial. Los niveles de NSE y S100B en el suero aumentaron en los pacientes con HA, pero solamente los niveles de NSE estuvieron asociados con los indicadores de gravedad de la HA (presión diastólica alta y alto grado de retinopatía). La RMN

cerebral de 23 pacientes mostró una relación entre niveles más altos de NSE y la mayor gravedad de las LSB.[18] Al incrementar el tamaño de la muestra hasta 101 pacientes con HA (34 con estudios por RMN cerebral) los hallazgos fueron similares. Por tanto, los niveles séricos de NSE pudieran ser útiles en la identificación de los pacientes con HA que tienen un supuesto daño cerebral subclínico a quienes realizarles posteriormente la RMN del cerebro. El estudio longitudinal de esta cohorte brindó información adicional que sugiere que el incremento de la NSE pudiera ser un marcador útil para el pronóstico de eventos vasculares en el sistema nervioso central de pacientes asintomáticos con HA.[72]

Estos resultados pudieran constituir una referencia de base para una investigación futura sobre biomarcadores séricos para la detección del daño cerebral subclínico en la HA. Deben investigarse otras moléculas prometedoras, como los anticuerpos contra los péptidos receptores NR1 o NR2 NMDA, sobre la base de los resultados obtenidos en los estudios de ictus isquémicos.[65–68] Estos péptidos también tienen la ventaja de ser muy específicos del sistema nervioso central, por lo que reducen o eliminan la posibilidad de fuentes extracerebrales.

**La experiencia cubana** Según la Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo y Enfermedades No Transmisibles de Cuba en 2012, la prevalencia de la HA es de 30.9% en la población de 15 o más años de edad. Los pacientes tratados con HA comprenden el 89.2% del total, aunque solo se informaban como controlados el 55.1%.[73] En consecuencia, la HA esencial y sus secuelas en los órganos diana constituyen un importante problema de salud en Cuba. La prevención es un principio fundamental del sistema nacional de salud cubano, por lo que la Guía para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión arterial del 2008 destaca no solamente la prevención de HA (la intervención de salud más importante, universal y menos costosa), sino también la prevención de las enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y renales mediante la identificación del daño subclínico al órgano diana.[74]

Según se expuso anteriormente, la frecuencia del daño cerebral subclínico en los pacientes con HA en las dos cohortes cubanas de investigación es comparable a lo expuesto por otros grupos: 70.6% para la cohorte con una media de 59 años de edad[19] y 40% para una cohorte más joven (media de 44.2 años).[17] Como sucede en la mayoría de los países, el daño cardiorenal se pesquisa normalmente en los pacientes con HA, pero la baja disponibilidad y altos costos de la RMN cerebral descartan su uso para la detección temprana de lesiones cerebrales asintomáticas. Los países en desarrollo necesitan urgentemente métodos efectivos, menos costosos y más accesibles para la pesquisa generalizada del daño cerebral subclínico, lo que permitiría un uso más eficiente de los escasos recursos de RMN.

Dos grupos cubanos de investigación se han centrado en esta meta. Un grupo en el Centro de Neurociencias de Cuba, publicó el estudio piloto mencionado anteriormente, en que encontró que los EEG cuantitativos podían predecir el daño cerebral subclínico observado por la RMN mucho mejor que una batería de pruebas alternativas (EEG visual, MAPA, fondoscopia y otras medidas clínicas).[17] Los resultados de otro estudio con los mismos pacientes (citado anteriormente) sugirieron que la puntuación total general del EEG pudiera utilizarse para la pesquisa de

las lesiones cerebrovasculares subclínicas entre los pacientes con HA, ya que se asocia con las lesiones cerebrales clásicas observada por la RMN.[38]

El segundo grupo de investigación, el nuestro en el Instituto Cubano de Neurología y Neurocirugía, publicó un estudio de 50 pacientes con HA esencial remitidos por los médicos de familia para la evaluación de la retinopatía.[18] La meta principal era estudiar si las concentraciones séricas de proteínas específicas del cerebro (S100B y NSE) pudieran predecir las lesiones subclínicas del cerebro según la RMN. Los resultados (resumidos anteriormente) indicaron que los niveles más altos de NSE en el suero eran pronosticadores útiles de las lesiones cerebrales más graves en este grupo de pacientes. Se observaron resultados similares al dar seguimiento una cohorte mayor (101 pacientes con HA) durante un promedio de 33 meses.[72] Nuestra revisión no encontró ninguna investigación anterior[18] que empleara los niveles de proteínas específicas del cerebro en el suero para predecir el daño cerebral subclínico en pacientes con HA. Finalmente, también encontramos un patrón de flujo carotídeo resistivo en pacientes con HA que tenían las lesiones clásicas según RMN, caracterizadas por un índice resistivo aumentado

y la velocidad diastólica disminuida, lo que sugiere la utilidad potencial de la estructura carotídea y la hemodinámica como biomarcadores imagenológicos de las lesiones cerebrales subclínicas.[19]

### CONCLUSIONES

Se investigó la predicción del daño cerebral subclínico en pacientes con HA y otras afecciones de riesgo para la enfermedad cerebrovascular con el uso de varios biomarcadores. Hasta la fecha, ninguno de ellos se ha introducido en la práctica médica general debido principalmente a su costo prohibitivo, la necesidad de tecnologías específicas y una elevada especialización. Aunque hasta ahora los biomarcadores sanguíneos se han evaluado escasamente, parecen particularmente prometedoras las proteínas específicas del cerebro al ser las herramientas más accesibles y menos costosas para ayudar a contener la carga de padecimientos producidos por el ictus, la declinación cognitiva y la demencia. Si se prueba su efectividad, tales biomarcadores tendrían implicaciones alentadoras para los escenarios de escasos recursos, lo que permitiría que países como Cuba puedan optimizar el uso de la RMN. 

### REFERENCIAS

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial HT: the task force for the management of arterial HT of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281–357.
- Maillard P, Seshadri S, Beiser A, Himali J, Au R, Fletcher E, et al. Effects of systolic blood pressure on white-matter integrity in young adults in the Framingham Heart Study: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2012 Dec;11(12):1039–47.
- Huang Y, Cai X, Li Y, Su L, Mai W, Wang S, et al. Prehypertension and the risk of stroke: a meta-analysis. *Neurology*. 2014 Apr 1;82(13):1153–61.
- Rosignol P, Hosseini K, Tropeano AI, Faya R, Tsatsaris A, Guillemin F, et al. Target organ damage assessment in French hypertensive patients without established cardiovascular or renal disease: results of the PREVENT-A study. *J Hypertens*. 2013 Jan;31(1):177–85.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009 Nov;27(11):2121–58.
- Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007 Jul;6(7):611–9.
- Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, Hofman PA, Lodder J, de Leeuw PW. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. *J Hypertens*. 2009 Apr;27(4):846–53.
- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):689–701.
- Scuteri A, Nilsson PM, Tzourio C, Redon J, Laurent S. Microvascular brain damage with aging and hypertension: pathophysiological consideration and clinical implications. *J Hypertens*. 2011 Aug;29(8):1469–77.
- Bernick C, Kuller L, Dulberg C, Longstreth WT Jr, Manolio T, Beauchamp N, et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. *Neurology*. 2001 Oct 9;57(7):1222–9.
- Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2003 May;34(5):1126–9.
- Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996 Aug;27(8):1274–82.
- Sierra C. Essential hypertension, cerebral white matter pathology and ischemic stroke. *Curr Med Chem*. 2014;21(19):2156–64.
- Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC Study. *Stroke*. 1996 Dec;27(12):2262–70.
- Longstreth WT Jr, Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol*. 1998 Sep;55(9):1217–25.
- van Boxtel M, Henskens LH, Kroon AA, Hofman PA, Gronenschild EH, Jolles J, et al. Ambulatory blood pressure, asymptomatic cerebrovascular damage and cognitive function in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2006 Jan;20(1):5–13.
- Hernández-González G, Bringas-Vega ML, Galán-García L, Bosch-Bayard J, Lorenzo-Ceballos Y, Melie García L, et al. Multimodal quantitative neuroimaging databases and methods: the Cuban Brain Mapping Project. *Clin EEG Neurosci*. 2011 Jul;42(3):149–59.
- González-Quevedo A, García SG, Concepción OF, Freixas RS, Quevedo Sotolongo LQ, Menéndez MC, et al. Increased serum S-100B and neuron specific enolase—potential markers of early nervous system involvement in essential hypertension. *Clin Biochem*. 2011 Feb;44(2–3):154–9.
- González-García S, Hernández-Díaz Z, Quevedo-Sotolongo L, Peña-Sánchez M, Pino-Peña Y, Fernández-Carriera R, et al. Resistive cerebral blood flow as a potential marker of subclinical brain damage in essential hypertension. *World J Cardiovasc Dis*. 2014;4(4):169–78.
- Van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam Scan study. *Stroke*. 2008 Oct;39(10):2712–9.
- Gottesman RF, Coresh J, Catellier DJ, Sharrett AR, Rose KM, Coker LH, et al. Blood pressure and white-matter disease progression in a biethnic cohort: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*. 2010 Jan;41(1):3–8.
- Sierra C. Associations between ambulatory blood pressure parameters and cerebral white matter lesions. *Int J Hypertens*. 2011;2011:478710. DOI: 10.4061/2011/478710.
- De Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, et al. Cerebral WML and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol*. 2000;47:145–51.
- Prabhakaran S, Wright CB, Yoshita M, Delapaz R, Brown T, DeCarli C, et al. Prevalence and determinants of subclinical brain infarction: the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2008 Feb 5;70(6):425–30.
- Wright CB, Festa JR, Paik MC, Schmiedigen A, Brown TR, Yoshita M, et al. White matter hyperintensities and subclinical infarction: associations with psychomotor speed and cognitive flexibility. *Stroke*. 2008 Mar;39(3):800–5.
- Delgado P, Riba-Llena I, Tovar JL, Jarca CI, Mundet X, López-Rueda A, et al. Prevalence and associated factors of silent brain infarcts in a Mediterranean cohort of hypertensives. *Hypertension*. 2014 Sep;64(3):658–63.
- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for health care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2064–89.
- Kitagawa K. Cerebral blood flow measurement by PET in hypertensive subjects as a marker of cognitive decline. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(3):855–9.

29. Dijkhuizen RM. Advances in MRI-based detection of cerebrovascular changes after experimental traumatic brain injury. *Transl Stroke Res*. 2011 Dec;2(4):524–32.
30. Cheung CY, Tay WT, Mitchell P, Wang JJ, Hsu W, Lee ML, et al. Quantitative and qualitative retinal microvascular characteristics and blood pressure. *J Hypertens*. 2011 Jul;29(7):1380–91.
31. Grassi G, Schmieder RE. The renaissance of the retinal microvascular network assessment in hypertension: new challenges. *J Hypertens*. 2011 Jul;29(7):1289–91.
32. De Quesada-Martínez M, Blanco-García M, Díaz-Quesada L. Alteraciones funcionales cerebrales tempranas en pacientes con hipertensión arterial no complicada. *Rev Neurol*. 2005 Feb 16–28;40(4):199–209.
33. Goldstein B, Bartzokis G, Guthrie D, Shapiro D. Ambulatory blood pressure and the brain: a 5-year follow-up. *Neurology*. 2005 Jun 14;64(11):1846–52.
34. Avet J, Pichot V, Barthélémy JC, Laurent B, Garcin A, Roche F, et al. Leukoaraiosis and ambulatory blood pressure load in a healthy elderly cohort study: the PROOF study. *Int J Cardiol*. 2014 Mar 1;172(1):59–63.
35. Scheie HG. Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. *AMA Arch Ophthalmol*. 1953 Feb;49(2):117–38.
36. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA*. 2002 Jul;288(1):67–74.
37. De Quesada Martínez ME, Reyes Moreno M. Localización de la actividad paroxística en pacientes con hipertensión arterial con el uso de la tomografía electromagnética de baja resolución (LORETA). *Vitae Acad Bioméd Digital [Internet]*. 2010 [cited 2015 Apr 17];44. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3749913>
38. Brown Martínez M, Valdés-González Y, González-Ortiz E, Hernández-González G, Valdés Sosa P, Galán García L, et al. [Use of electroencephalography to identify asymptomatic cerebrovascular lesions among hypertensives]. *Rev Cub Invest Bioméd*. 2014;33:231–40.
39. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1229–36.
40. Heliopoulos I, Artemis D, Vadikolias K, Tripsianis G, Piperidou C, Tsvigoulis G. Association of ultrasonographic parameters with subclinical white-matter hyperintensities in hypertensive patients. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2012; 2012:616572. DOI: 10.1155/2012/616572.
41. Scuteri A. Brain injury as end-organ damage in hypertension. *Lancet Neurol*. 2012 Dec;11(12):1015–7.
42. Gąsecki D, Kwarciany M, Nyka W, Narkiewicz K. Hypertension, brain damage and cognitive decline. *Curr Hypertens Rep*. 2013 Dec;15(6):547–58.
43. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010 Jan 9;375(9709):132–40.
44. Jiménez MC, Rexrode KM, Glynn RJ, Ridker PM, Gaziano JM, Sesso HD. Association between high-sensitivity C-reactive protein and total stroke by hypertensive status among men. *J Am Heart Assoc*. 2015 Sep 21;4(9):e002073. DOI: 10.1161/JAHA.115.002073.
45. Wright CB, Moon Y, Paik MC, Brown TR, Rabhani L, Yoshita M, et al. Inflammatory biomarkers of vascular risk as correlates of leukoaraiosis. *Stroke*. 2009 Nov;40(11):3466–71.
46. Satizabal CL, Zhu YC, Mazoyer B, Dufouil C, Tzourio C. Circulating IL-6 and CRP are associated with MRI findings in the elderly: the 3C-Dijon Study. *Neurology*. 2012 Mar 6;78(10):720–7. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318248e50f. Epub 2012 Feb 22.
47. Mitaki S, Nagai A, Oguro H, Yamaguchi S. C-reactive protein levels are associated with cerebral small vessel-related lesions. *Acta Neurol Scand*. 2015 May 14. DOI: 10.1111/ane.12440. [Epub ahead of print]
48. Abe A, Nishiyama Y, Harada-Abe M, Okubo S, Ueda M, Mishina M, et al. Relative risk values of age, acrolein, IL-6 and CRP as markers of periventricular hyperintensities: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2014;4(8):e005598.
49. Shoamanesh A, Preis SR, Beiser AS, Vasan RS, Benjamin EJ, Kase CS, et al. Inflammatory biomarkers, cerebral microbleeds, and small vessel disease. Framingham Heart Study. *Neurology*. 2015 Feb 24;84(8):825–32.
50. Kim CK, Lee SH, Kim BJ, Ryu WS, Choi SH, Oh BH, et al. Elevated leukocyte count in asymptomatic subjects is associated with a higher risk for cerebral white matter lesions. *Clin Neurol Neurosurg*. 2011 Apr;113(3):177–80.
51. Hudson BI, Moon YP, Kalea AZ, Khatri M, Marquez C, Schmidt AM, et al. Association of serum soluble Receptor for Advanced Glycation End-products with subclinical cerebrovascular disease: The Northern Manhattan Study (NOMAS). *Atherosclerosis*. 2011 May;216(1):192–8.
52. Dadu RT, Fornage M, Virani SS, Nambi V, Hoo-geveen RC, Boerwinkle E, et al. Cardiovascular biomarkers and subclinical brain disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):1803–8.
53. Reinhard H, Garde E, Skimminge A, Åkeson P, Ramsøy TZ, Winther K, et al. Plasma NT-proBNP and white matter hyperintensities in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Oct 3;11:119. DOI: 10.1186/1475-2840-11-119.
54. Leeuw FE, de Kleine M, Frijns CJ, Fijnheer R, van Gijn J, Kappelle LJ. Endothelial cell activation is associated with cerebral white matter lesions in patients with cerebrovascular disease. *Ann NY Acad Sci*. 2002 Nov;977:306–14.
55. Markus HS, Hunt B, Palmer K, Enzinger C, Schmidt H, Schmidt R. Markers of endothelial and hemostatic activation and progression of cerebral white matter hyperintensities: longitudinal results of the Austrian Stroke prevention study. *Stroke*. 2005 Jul;36(7):1410–4.
56. Abraham HM, Wolfson L, Moscufo N, Guttmann CR, Kaplan RF, White WB. Cardiovascular risk factors and small vessel disease of the brain: Blood pressure, white matter lesions, and functional decline in older persons. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(1):132–42.
57. Cheng F, Yuan Q, Yang J, Wang W, Liu H. The prognostic value of serum neuron-specific enolase in traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Sep 4;9(9):e106680. DOI:10.1371/journal.pone.0106680.
58. Di Pietro V, Amorini AM, Lazzarino G, Yakoub KM, D'Urso S, Lazzarino G, et al. S100B and glial fibrillary acidic protein as indexes to monitor damage severity in an *in vitro* model of traumatic brain injury. *Neurochem Res*. 2015 May;40(5):991–9.
59. Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Abe R, et al. S-100B and neuron-specific enolase as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation: a systematic review. *Crit Care*. 2009;13(4):R121.
60. Pearlman DM, Brown JR, MacKenzie TA, Hernandez F Jr, Najjar S. Blood levels of S-100 calcium-binding protein B, high-sensitivity C-reactive protein, and interleukin-6 for changes in depressive symptom severity after coronary artery bypass grafting: prospective cohort nested within a randomized, controlled trial. *PLoS One*. 2014 Oct 20;9(10):e111110. DOI:10.1371/journal.pone.0111110
61. Strathmann FG, Schulte S, Goerl K, Petron DJ. Blood-based biomarkers for traumatic brain injury: evaluation of research approaches, available methods and potential utility from the clinician and clinical laboratory perspectives. *Clin Biochem*. 2014 Jul;47(10–11):876–88.
62. Gazzolo D, Li Volti G, Gavilanes AW, Scapagnini G. Biomarkers of brain function and injury: biological and clinical significance. *Biomed Res Int [Internet]*. 2015 [cited 2015 Apr 17];2015:389023. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/389023>
63. Ehrenreich H, Hasselblatt M, Dembowski C, Cepek L, Lewczuk P, Stiefel M, et al. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Mol Med*. 2002 Aug;8(8):495–505.
64. Dalmau J. Name a brain protein, and an autoantibody shall be found! *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015 Oct 8;2(5):e159. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000159.
65. Zerche M, Weissenborn K, Ott C, Dere E, Asif AR, Worthmann H, et al. Preexisting serum autoantibodies against the NMDAR subunit NR1 modulate evolution of lesion size in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2015 May;46(5):1180–6.
66. Dambinova SA, Kounteev GA, Skoromets AA. Multiple panel of biomarkers for TIA/stroke evaluation. *Stroke*. 2002 May;33(5):1180–1.
67. Dambinova SA, Kounteev GA, Izykova GA, Zavolokov IG, Ilyukhina AY, Skoromets AA. Blood test detecting autoantibodies to N-methyl-D-aspartate neuroreceptors for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke. *Clin Chem*. 2003 Oct;49(10):1752–62.
68. Weissman JD, Khunteev GA, Heath R, Dambinova SA. NR2 antibodies: risk assessment of transient ischemic attack (TIA)/stroke in patients with history of isolated and multiple cerebrovascular events. *J Neurol Sci*. 2011 Jan 15;300(1–2):97–102.
69. Gruden MA, Elistratova EI, Kudrina MV, Karlina VP, Deryabina IB, Semenova IM, et al. Content of S100b protein, HLF24 peptide and autoantibodies to these factors as potential biomarkers for arterial hypertension in blood serum of healthy people. *Bull Exp Biol Med*. 2014 Feb;156(4):426–9.
70. Schmidt AP, Tort AB, Amaral OB, Schmidt AP, Walz R, Vettorazzi-Stuckzynski J, et al. Serum S100B in pregnancy-related hypertensive disorders: a case-control study. *Clin Chem*. 2004 Feb;50(2):435–8.
71. Al-Rawi NH, Atiyah KM. Salivary neuron specific enolase: an indicator for neuronal damage in patients with ischemic stroke and stroke-prone patients. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(12):1519–24.
72. González-Quevedo Z, González-García S, Hernández-Díaz V, Fernández-Concepción O, Quevedo-Sotolongo L, Peña-Sánchez M, et al. Serum neuron specific enolase could predict subclinical brain damage and the subsequent occurrence of brain related vascular events during follow up in essential hypertension. *J Neurol Sci*. 2016;363:158–163.
73. Bonet Gorbea M, Varona Pérez P. III Encuesta Nacional de factores de riesgo y actividades preventivas de enfermedades no transmisibles. Cuba

---

2010–2011 [Internet]. Havana: Editorial Ciencias Médicas; 2015 [cited 2015 Apr 13]. p. 140–65. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/libros/encuesta\\_nacional\\_riesgo/hipertension.pdf](http://www.bvs.sld.cu/libros/encuesta_nacional_riesgo/hipertension.pdf)

74. Pérez Caballero MD, Dueñas Herrera A, Alfonso Guerra JP, National Technical Committee for the Arterial Hypertension Program. Hipertensión arterial. Guía para la prevención, diagnóstico y tratamiento. Havana: Editorial Ciencias Médicas; 2008.

## LOS AUTORES

**Alina González-Quevedo** (autora para correspondencia: [aglez@infomed.sld.cu](mailto:aglez@infomed.sld.cu)), médica, doctora en ciencias. Investigadora titular, profesora titular de bioquímica del Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN) de Cuba y la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana (UCMH), Cuba.

**Sergio González-García**, bioquímico, doctor en ciencias. Investigador titular, profesor titular de bioquímica, INN, UCMH, La Habana, Cuba.

**Marisol Peña-Sánchez**, bioquímica, máster en ciencias. Investigadora agregada, profesora asistente de bioquímica, INN, UCMH, La Habana, Cuba.

**Caridad Menéndez-Saínez**, bioquímica, doctora en ciencias. Investigadora titular, profesora titular de bioquímica, INN, UCMH, La Habana, Cuba.

**Rebeca Fernández-Carriera**, bioquímica, máster en ciencias. Investigadora agregada, profesora asistente de bioquímica, INN, UCMH, La Habana, Cuba.

**Anay Cordero-Einz**, farmacéutica, máster en ciencias. Investigadora agregada y profesora de farmacología, INN, UCMH, La Habana, Cuba.

---

*Recibido: 2 de septiembre 2015*

*Aprobado: 17 de abril 2016*

*Declaración de conflicto de intereses: ninguno*

Citación sugerida: González-Quevedo A, González-García S, Peña-Sánchez M, Menéndez-Saínez C, Fernández-Carriera R, Cordero-Einz A. Los biomarcadores sanguíneos podrían ayudar a identificar el daño subclínico del cerebro causado por la hipertensión arterial. MEDICC Rev. 2016 Jan–Apr;18(1–2): 46–53

Disponible en: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php>

---