




Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**TESIS DOCTORAL**

**Implicaciones clínicas y pronósticas de los patrones radiológicos de las hiperintensidades de la sustancia blanca en pacientes con antecedente reciente de ictus isquémico. Estudio observacional por resonancia magnética.**

**Autor**

Santiago Medrano Martorell

**Directores**

Eva Giralt Steinhauer y Joan Martí Fàbregas

**Tutor académico**

Jaume Roquer González

Programa de doctorado en Medicina, Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Año 2021





**TESIS DOCTORAL**

**Implicaciones clínicas y pronósticas de los patrones radiológicos de las hiperintensidades de la sustancia blanca en pacientes con antecedente reciente de ictus isquémico. Estudio observacional por resonancia magnética.**

**Autor**

Santiago Medrano Martorell

**Directores**

Eva Giralt Steinhauer y Joan Martí Fàbregas

**Tutor académico**

Jaume Roquer González

Programa de doctorado en Medicina, Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Año 2021



---

## Agradecimientos

A la Dra. Eva Giralt Steinhauer, por inspirar y motivar esta tesis, por sus acertados consejos, por su dedicación inestimable para desarrollarla y por guiarme y acompañarme, con infinita generosidad, en todo el proceso.

Al Dr. Joan Martí Fàbregas, por implicarme en sus proyectos y ofrecerme toda su experiencia para llevar a cabo esta tesis.

Al Dr. Jaume Roquer González, por su confianza y sus muestras de apoyo.

A Lara, Laia y Santi, a mis padres, a toda mi familia y amigos, por su amor incondicional, sus ánimos y su paciencia, que han hecho posible que llegue hasta aquí.

A todos los compañeros que de una manera u otra han ayudado en la realización de esta tesis y con los que tanto he aprendido, y en especial a Sofía, a Jaume, a Miguel y a todos mis amigos radiólogos y neurólogos, por facilitar mi trabajo y ofrecerme a diario su experiencia y compañerismo.

Y, por supuesto, a los pacientes, de los que aprendemos continuamente y a los que deberían ir siempre dirigidos nuestros esfuerzos como médicos.

*La ciencia de la medicina radica en la tecnología, el conocimiento y los algoritmos. Pero el arte de la medicina comienza donde termina la tecnología, y ahí es donde sobresalen los buenos médicos.*

**Vladimir Hachinski**

---

## Listado de abreviaturas

<b>AGV:</b>	arteriopatía ateromatosa de grandes vasos
<b>BHE:</b>	barrera hematoencefálica
<b>CADASIL:</b>	arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía
<b>c-HDL:</b>	colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
<b>c-LDL:</b>	colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
<b>CT:</b>	colesterol total
<b>DTI:</b>	<i>diffusion tensor imaging</i>
<b>DCE:</b>	dinámica con contraste
<b>DCV:</b>	deterioro cognitivo vascular
<b>DM:</b>	diabetes mellitus
<b>EA:</b>	enfermedad de Alzheimer
<b>EB:</b>	enfermedad de Binswanger
<b>EPV:</b>	enfermedad hipóxico-isquémica crónica de pequeño vaso
<b>FA:</b>	fibrilación auricular
<b>FLAIR:</b>	<i>fluid-attenuated inversion recovery</i>
<b>FRV:</b>	factores de riesgo vascular
<b>HSB:</b>	hiperintensidades en la sustancia blanca
<b>HSB-GB:</b>	HSB en región de los ganglios basales
<b>HSB-PV:</b>	HSB periventricular
<b>HSB-SC:</b>	HSB subcortical
<b>HSB-T:</b>	HSB en el tronco
<b>HTA:</b>	hipertensión arterial
<b>IA:</b>	inteligencia artificial
<b>II:</b>	ictus isquémico
<b>MBV:</b>	morfometría basada en el vóxel
<b>MRI:</b>	<i>magnetic resonance imaging</i>
<b>mRS:</b>	escala de Rankin modificada
<b>MS:</b>	microsangrados
<b>MT:</b>	transferencia de la magnetización
<b>NIHSS:</b>	<i>National Institute of Health Stroke Scale</i>
<b>RM:</b>	resonancia magnética
<b>SB:</b>	sustancia blanca
<b>SBAN:</b>	SB de apariencia normal
<b>SNPs:</b>	polimorfismos de un solo nucleótido
<b>TC:</b>	tomografía computerizada
<b>TG:</b>	triglicéridos
<b>WMH:</b>	<i>white matter hyperintensities</i>



---

# Índice

RESUMEN	10
SUMMARY	11
1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. Hiperintensidades de la sustancia blanca	13
1.1.1 Concepto y terminología	13
1.1.2 Fisiopatología	16
1.1.3 Factores de riesgo	19
1.1.3.1 Edad	19
1.1.3.2 Género	20
1.1.3.3 Raza	20
1.1.3.4 Hipertensión arterial	20
1.1.3.5 Diabetes mellitus	20
1.1.3.6 Dislipemia	21
1.1.3.7 Tabaco	21
1.1.3.8 Arteriosclerosis de grandes vasos	21
1.1.3.9 Cardiopatía isquémica y Fibrilación auricular	22
1.1.3.10 Déficit de vitamina B12 e hiperhomocisteinemia	22
1.1.3.11 Obesidad	22
1.1.3.12 Factores genéticos	23
1.1.4 Contexto clínico y pronóstico	24
1.1.4.1 Deterioro cognitivo	24
1.1.4.2 Ictus	25
1.1.4.3 Pronóstico	26
1.1.5 Distribución topográfica	27
1.1.5.1 Métodos de evaluación	28
1.1.5.1.1 Visuales	28
1.1.5.1.2 Computacionales	29
1.1.5.2 Asociaciones regionales descritas	30
1.2. Justificación del tema	31

---

2. HIPÓTESIS	33
3. OBJETIVOS	34
4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES	35
4.1 Brainstem leukoaraiosis independently predicts poor outcome after ischemic stroke. Giralt-Steinhauer E, Medrano S, Soriano-Tárraga C, Mola-Caminal M, Rasal R, Cuadrado-Godia E, Rodríguez-Campello A, Ois A, Capellades J, Jimenez-Conde J, Roquer J. Eur J Neurol. 2018 Aug;25(8): 1086-1092. doi:10.1111/ene.13659. Epub 2018 May 10. PMID: 29660221.	37
4.2 Risk factors analysis according to regional distribution of white matter hyperintensities in a stroke cohort. Medrano-Martorell S, Capellades J, Jiménez-Conde J, González-Ortiz S, Vilas-González M, Rodríguez-Campello A, Ois Á, Cuadrado-Godia E, Avellaneda C, Fernández I, Merino-Peña E, Roquer J, Martí-Fàbregas J, Giralt-Steinhauer E. Eur Radiol. 2021 Jun 11. doi: 10.1007/s00330-021-08106-2. Epub ahead of print. PMID: 34117555.	45
5. RESUMEN GLOBAL DE RESULTADOS	55
6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN	57
7. CONCLUSIONES	64
8. LÍNEAS DE FUTURO	65
9. BIBLIOGRAFÍA	66
10. ANEXOS	81
10.1 Revisión sobre el abordaje diagnóstico radiológico de las HSB Imágenes puntiformes hiperintensas en la sustancia blanca: una aproximación diagnóstica [Hyperintense punctiform images in the white matter: a diagnostic approach]. Medrano Martorell S, Cuadrado Blázquez M, García Figueredo D, González-Ortiz S, Capellades Font J. Radiologia. 2012 Jul-Aug;54(4):321-35. Spanish. doi: 10.1016/j.rx.2011.09.015. Epub 2012 Jan 28. PMID: 22284561.	82
10.2 Especificaciones de los criterios de evaluación visual de las hiperintensidades de sustancia blanca	97

---

## Resumen

Uno de los marcadores conocidos de enfermedad de pequeño vaso intracraneal es la presencia de hiperintensidades en la sustancia blanca en resonancia magnética. Se relaciona con el envejecimiento y con factores de riesgo vascular y es más prevalente en pacientes con antecedente de ictus. Además, es un factor predictor de nuevos eventos isquémicos, así como de deterioro cognitivo y funcional. Su espectro de presentación topográfica es variable y, a día de hoy, aún no hay suficiente evidencia de si esta variabilidad traduce etiopatogenias distintas y justifica diferentes presentaciones clínicas.

En este trabajo de tesis se ha profundizado en el análisis del espectro de estas hiperintensidades, desde un entorno clínico, en dos cohortes de pacientes con antecedente de ictus isquémico a partir de diferentes abordajes de análisis de la imagen, con especial interés en los visuales. A través del método visual utilizado se han podido evaluar determinados patrones de distribución menos estudiados.

Los resultados obtenidos han hallado asociaciones significativas entre determinados patrones de distribución y perfiles de riesgo vascular y de pronóstico funcional. En concreto, las conclusiones más relevantes han sido la asociación independiente entre la hipertensión arterial con las hiperintensidades periventriculares y de ganglios basales, la relación entre la dislipemia con las lesiones en el tronco y, finalmente, el peor pronóstico funcional de los pacientes con lesiones en el tronco a los tres meses del evento.

En conclusión, las evidencias demostradas en esta tesis realzan la idea de la posible existencia de vulnerabilidades topográficas específicas en la sustancia blanca, por lo que parece relevante definir fenotipos de distribución de estas lesiones para seguir avanzando en esta línea de investigación.

---

## Summary

One of the known markers of intracranial small vessel disease is the presence of hyperintensities in the white matter on magnetic resonance imaging. It is related to aging and vascular risk factors and is more prevalent in patients with a history of stroke. It is also a predictor of new ischemic events as well as cognitive and functional deterioration. Its spectrum of topographic presentation is variable, and, to date, there is still not enough evidence as to whether this variability translates different etiopathogenesis and justifies different clinical presentations.

This thesis work has deepened into the analysis of the spectrum of these hyperintensities, from a clinical setting, in two cohorts of patients with a history of ischemic stroke based on different image analysis approaches, with special interest in visuals. Through the visual method used, it has been possible to evaluate certain less studied distribution patterns.

The results obtained have found significant associations between certain distribution patterns and profiles of vascular risk and functional prognosis. Specifically, the most relevant conclusions have been the independent association between arterial hypertension with periventricular and basal ganglia hyperintensities, the relationship between dyslipidaemia with lesions in the brainstem and, finally, the worse functional prognosis of patients with lesions in the brainstem three months after the event.

In conclusion, the evidence demonstrated in this thesis enhances the idea of the possible existence of specific topographic vulnerabilities in the white matter, so it seems relevant to define distribution phenotypes of these lesions to continue advancing in this line of research.



---

# 1. Introducción

La presencia de hiperintensidades en la sustancia blanca (HSB) de presunto origen vascular<sup>1</sup> en secuencias potenciadas en T2 o FLAIR de resonancia magnética (RM) es un hallazgo radiológico habitual que representa un marcador conocido de enfermedad hipóxico-isquémica crónica de pequeño vaso (EPV), en relación con el envejecimiento y factores de riesgo vascular (FRV)<sup>2-4</sup>. Además, una afectación extensa de la sustancia blanca (SB) se relaciona, no sólo con tener antecedentes de ictus isquémico (II), si no también con su recurrencia, así como con un peor pronóstico funcional tras el evento.<sup>5-7</sup>

Esta área de investigación es un “caballo de batalla” clásico dentro de la patología cerebrovascular y existe una amplia evidencia científica del impacto que tienen los FRV, especialmente la hipertensión arterial (HTA), en la gravedad y progresión de las HSB, así como de la implicación de éstas a nivel funcional, cognitivo y pronóstico.<sup>8,9</sup>

Sin embargo, la importante heterogeneidad terminológica que existe en la literatura para referirse a las HSB<sup>1</sup> así como los múltiples y dispares métodos visuales y cuantitativos que se han utilizado para su evaluación, han contribuido a que, todavía en la actualidad, existan lagunas en el conocimiento de su fisiopatología.

## 1.1 Hiperintensidades en la Sustancia Blanca

### 1.1.1 Concepto y terminología

A finales de los 80 el neurólogo canadiense de origen ucraniano Vladimir Hachinski y sus colaboradores describieron el término leucoaraiosis (del griego: *leuko*=blanco; *araiosis*=rarefacción o menor densidad) como el aspecto anormalmente hipodenso de la SB periventricular y de centros semiovais que se visualizaba con frecuencia en tomografía computerizada (TC)<sup>10</sup>. Originariamente se trata, por tanto, de un término de neuroimagen puramente descriptivo que se puede asociar a diferentes situaciones clínicas y entidades neuropatológicas dentro de un amplio diagnóstico diferencial que incluye a la leucoencefalopatía crónica hipóxico-isquémica en relación con la EPV. El contexto clínico y la semiología radiológica concreta de las alteraciones en la SB permite acotar la orientación

diagnóstica (ver **TABLA 1**, diagnóstico diferencial). En el **ANEXO 1** se ha adjuntado un artículo de actualización de la revista Radiología que publicamos en el 2012 “*Imágenes puntiformes hiperintensas en la sustancia blanca: una aproximación diagnóstica*”<sup>11</sup>, en que se resumieron algunas claves de la semiología radiológica de las HSB y que ayudan a distinguir las de presunto origen microvascular de las que pueden traducir otro tipo de leucoencefalopatía.

**TABLA 1.** Diagnóstico diferencial leucoencefalopatías

Enfermedades de pequeño vaso (EPV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arteriosclerosis (en relación a FRV)</li> <li>• Angiopatía Amiloide Cerebral (AAC)</li> <li>• Genética (CADASIL, Steinert...)</li> </ul>
Enfermedades inflamatorias desmielinizantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esclerosis múltiple y variantes</li> <li>• Encefalomielitis aguda diseminada</li> <li>• Espectro de neuromielitis óptica</li> <li>• Leucoencefalitis aguda hemorrágica</li> </ul>
Enfermedades inflamatorias infecciosas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalitis ligada a VIH</li> <li>• Leucoencefalopatía multifocal progresiva</li> <li>• Enfermedad de Lyme</li> </ul>
Vasculitis y enfermedades autoinmunes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasculitis primaria del SNC</li> <li>• Lupus</li> <li>• Esclerodermia</li> <li>• Enfermedad de Sjögren</li> <li>• Enfermedad de Susac</li> <li>• Enfermedad de Behçet</li> <li>• Síndrome antifosfolípido</li> <li>• Sarcoidosis</li> </ul>
Enfermedades tóxico-metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metabolopatías</li> <li>• Tóxicos</li> <li>• Drogas</li> <li>• Medicamentos</li> </ul>
Leucoencefalopatías por el tratamiento oncológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radioterapia</li> <li>• Quimioterapia</li> </ul>
Leucodistrofias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adrenoleucodistrofia</li> <li>• Enfermedad de Krabbe</li> <li>• Leucodistrofia metacrómica</li> <li>• Enfermedad de Alexander</li> </ul>

Abreviaturas: **EPV** = enfermedad de pequeño vaso; **FRV** = factores de riesgo vascular; **AAC** = angiopatía amiloide cerebral; **CADASIL** = arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía

La RM es más sensible a este hallazgo en secuencias potenciadas en T2 y FLAIR y permite su detección en fases más precoces de la enfermedad respecto a la TC. Los últimos avances en técnicas de RM, como el DTI (*Diffusion Tensor Imaging*), las técnicas de relajación y transferencia de la magnetización (MT), la perfusión dinámica con contraste (DCE), así como el creciente desarrollo de la radiómica, sugieren que la presencia de HSB posiblemente represente, en realidad, la “punta de iceberg” de un proceso fisiopatológico iniciado en fases más precoces, en que sobre una SB de apariencia normal (SBAN), *-normal appearing white matter-*, suceden alteraciones potencialmente reversibles en la movilidad del agua y otras

moléculas en el intersticio que posiblemente precedan a los procesos de desmielinización y pérdida axonal de la SB, principal sustrato histológico de las alteraciones de la señal<sup>12-14</sup>. Estos conocimientos contribuyen a mejorar la comprensión de la etiología y patogénesis de la EPV, entendiéndose como un fenómeno dinámico y, por tanto, susceptible de prevenir, controlar, e incluso revertir, al menos parcialmente.

La comunidad científica ha dedicado muchos esfuerzos en esta área de investigación, dado el importante impacto clínico de las HSB, que triplican el riesgo de II y duplican el riesgo de demencia, como demuestra un importante metaanálisis<sup>15</sup>. Sin embargo, el uso de multitud de términos y denominaciones acuñados en la literatura para referirse a las HSB, así como de multitud de abordajes de estudio, han favorecido una notable controversia y representado una importante barrera en el conocimiento de la fisiopatología, correlaciones patológicas y consecuencias clínicas de estas lesiones.

En el año 2013 un grupo internacional de expertos recomendó el término “hiperintensidades en sustancia blanca de presunto origen vascular” como estándar para referirse a este tipo de afectación<sup>1</sup>. Tras una revisión sistemática de más de 1100 publicaciones este grupo constató el uso de multitud de denominaciones (TABLA 2).

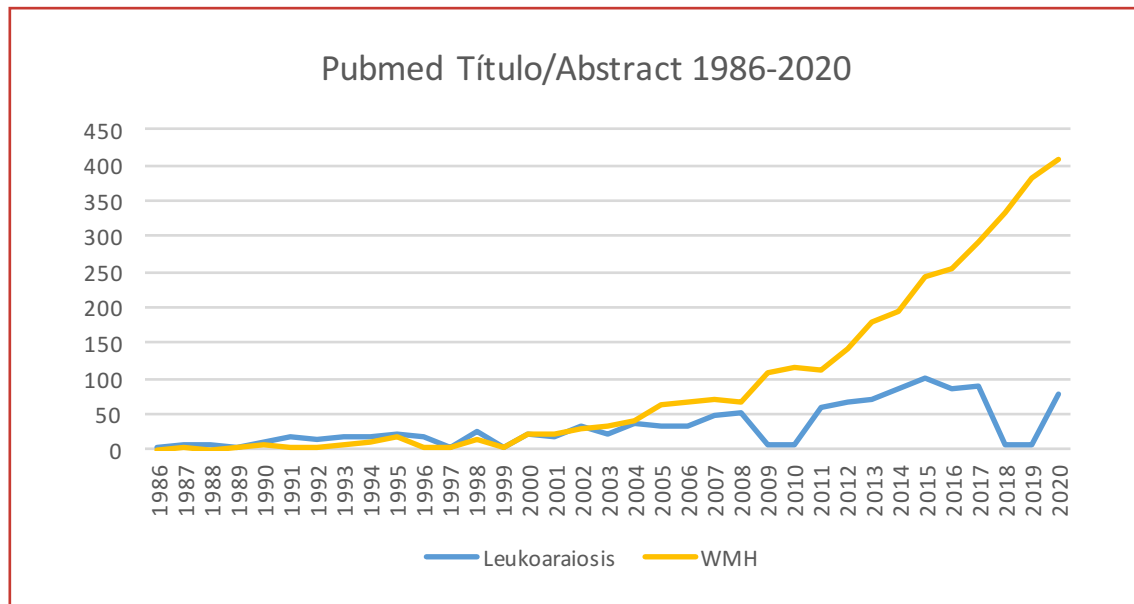
**TABLA 2.** Variantes del término HSB

	Variaciones del mismo término	Artículos que usan el término en el título o abstract (%) (n=1144)
<i>Leucoaraiosis</i>	Ischaemic leukoaraiosis, subcortical leukoaraiosis	350 (31%)
<i>White matter lesions (WML)</i>	<i>MRI white matter lesions, cerebral WML, T2 WML(s), cerebrovascular WML, subcortical WML, WML of Binswanger's disease, cerebral WML of Binswanger's disease, confluent WML, intracranial WML</i>	275 (24%)
<i>White matter hyperintensity (WMH)</i>	<i>Cerebral WMH, age-related WMH, brain WMH, MRI WMH</i>	217 (19%)
<i>White matter changes (WMC)</i>	<i>Age-related cerebral WMC, age-related WMC, cerebral WMC, changes in white matter, age-related changes in white matter</i>	136 (12%)
<i>Leukoencephalopathy</i>	<i>Subcortical ischaemic leukoencephalopathy</i>	76 (7%)
<i>White matter disease (WMD)</i>	<i>Age-related WMD, cerebral WMD, subcortical WMD</i>	45 (4%)
<i>White matter damage</i>	<i>Age-related white matter damage</i>	5 (0%)
<i>Ischaemic white matter disease</i>	<i>Ischaemic subcortical WMD, chronic ischaemic cerebral WMD, subcortical ischaemic WMD</i>	4 (0%)
Otros	...	17 (1%)

Extraído de The Lancet Neurology, Volume 12, Issue 8, 20131. Abreviaturas: **MRI** = magnetic resonance imaging



En la FIGURA 1 se muestra una gráfica de los resultados de una búsqueda en Pubmed del número de publicaciones en que aparecen HSB (*White Matter Hyperintensities -WMH*) o Leucoaraiosis (*Leukoaraiosis*) en el título o el *abstract* del artículo entre los años 1986 y 2020. Se demuestra, por un lado, el efecto favorable a la homogeneización terminológica a partir del consenso del grupo de expertos y, por el otro, un aumento exponencial de las publicaciones en los últimos años.



**FIGURA 1.** Número de publicaciones con HSB (hiperintensidades de la sustancia blanca) o leucoaraiosis entre 1986 y 2020. Abreviaturas: **WMH** = White matter hiperintensities

### 1.1.2 Fisiopatología

Las HSB observadas en RM convencional a menudo se interpretan como un signo de EPV en personas mayores y se han relacionado con FRV, especialmente con hipertensión.<sup>2-4</sup>

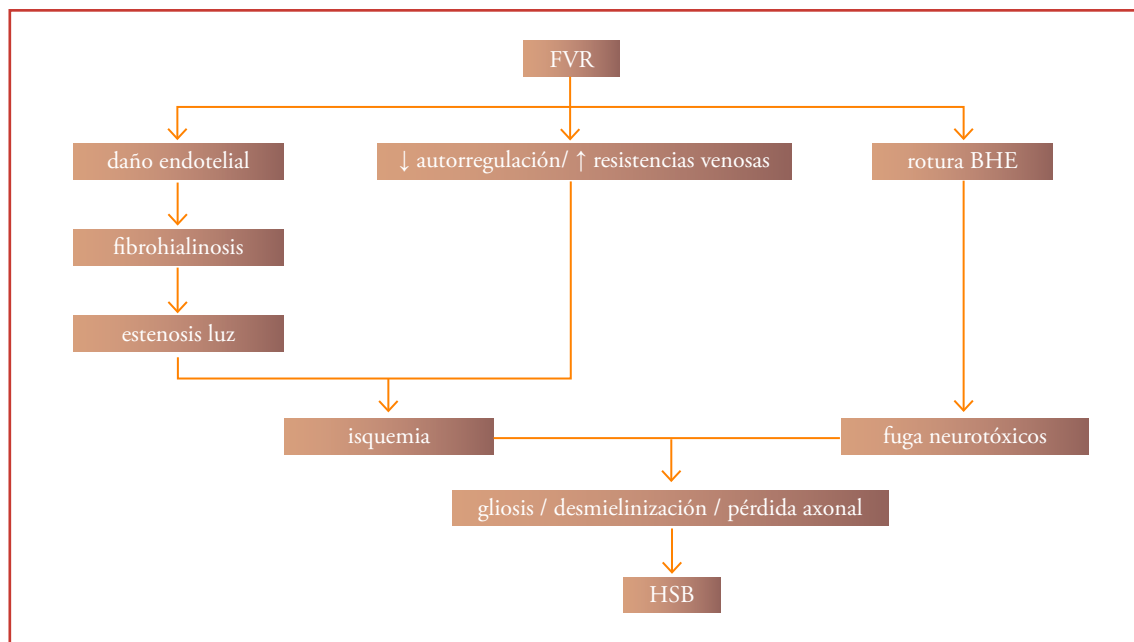
La EPV es uno de los trastornos vasculares degenerativos más comunes en el envejecimiento cerebral, junto con la arteriosclerosis aterosclerótica cerebral (arterias de mediano y gran calibre) y la angiopatía amiloide cerebral (AAC)<sup>16</sup>. Su fisiopatología aún no se comprende completamente. Se cree que una disfunción endotelial juega un papel importante en el inicio de la enfermedad, aunque se ha demostrado que este mecanismo de partida es común con otros tipos de enfermedad cerebrovascular<sup>17,18</sup>. Así pues, el endotelio puede ser dañado por diversos factores mecánicos, adquiridos o genéticos, como la HTA, y permitir el filtrado de proteínas plasmáticas hacia la pared del vaso que puede producir una inflamación mural y posteriormente derivar en una degeneración hialina y fibrosis. Esto conduciría al engrosamiento de la pared y a la consiguiente estenosis de la luz del vaso, la reducción del flujo sanguíneo y finalmente a la isquemia en los tejidos irrigados. La arquitectura microvascular cerebral explica que los cambios derivados de la hipoperfusión afecten

preferentemente a las zonas vasculares terminales, que a nivel supratentorial se encuentran en los núcleos basales, corona radiata y centros semioviales, y en el tronco del encéfalo aparecen centralmente debido al patrón centripeto de la vasculatura penetrante, con la zona terminal vascular en la parte central o profunda del tronco cerebral.<sup>19,20</sup>

Además, por otro lado, el daño endotelial puede suponer la ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE), de manera que los componentes del plasma potencialmente neurotóxicos, que normalmente no atraviesan la BHE, podrían acceder al espacio intersticial y lesionar a las neuronas y a las células gliales.

Además del daño intrínseco de la pared arteriolar y de la BHE, en los últimos años está tomando protagonismo la teoría de que, paralelamente, se establece una alteración del sistema de autorregulación del flujo arterial y un aumento de resistencia del sistema venoso que también contribuirían en el proceso de isquemia crónica.<sup>21,22</sup>

En resumen, la teoría partiría de una lesión endotelial de pequeño vaso, que condicionaría, por un lado, un engrosamiento mural, hipoperfusión e isquemia cerebral preferente de las zonas terminales y, por otro, rotura de la BHE con fuga de sustancias neurotóxicas<sup>16,23,24</sup>. Paralelamente el sistema de autorregulación vascular se alteraría y, en consecuencia, las resistencias venosas aumentarían, lo que contribuiría a cronificar la isquemia cerebral. Se postula, pues, que estos mecanismos son los que conducirían a desmielinización, gliosis y daño axonal<sup>25</sup>, lo que se traduciría en las HSB en la neuroimagen (FIGURA 2).



**FIGURA 2.** Fisiopatología de la enfermedad de pequeño vaso (EPV). Abreviaturas: **FRV** = factores de riesgo vascular; **BHE** = barrera hematoencefálica; **HSB** = hiperintensidades de sustancia blanca

---

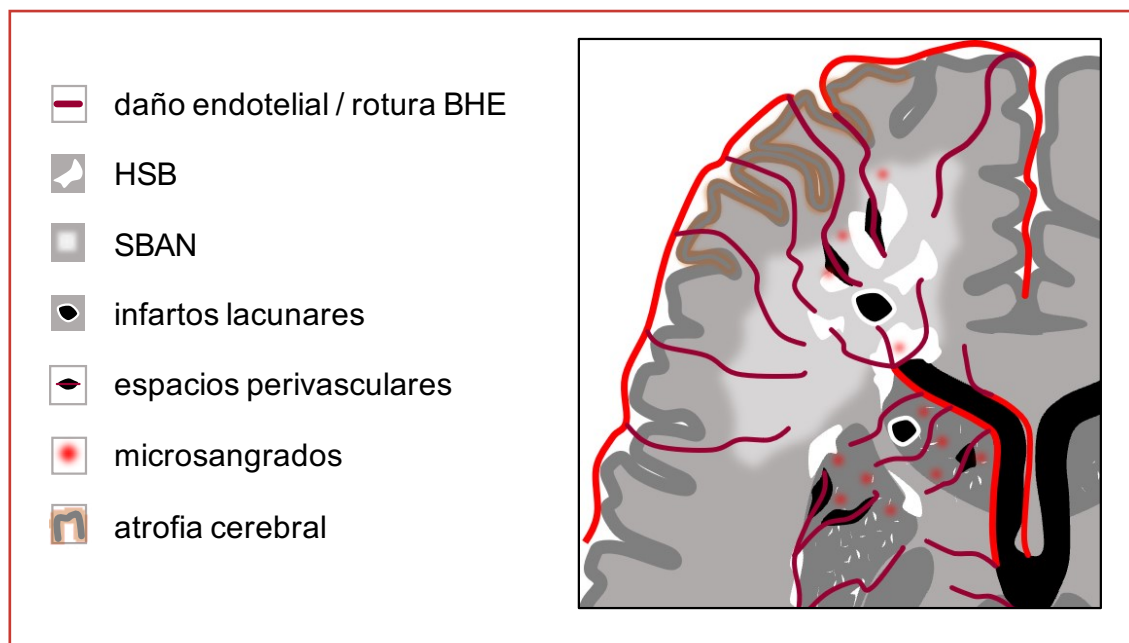
Además de los fenómenos moleculares potencialmente reversibles que suceden en la SBAN adyacente a las HSB, su presencia va asociada con frecuencia a otros cambios que se engloban dentro del espectro de manifestaciones de la EPV: infartos lacunares, espacios perivasculares agrandados, microsangrados (MS) y atrofia cerebral<sup>26,27</sup> (FIGURA 3).

Los infartos lacunares se deben a la oclusión de un vaso perforante pequeño y son otra manifestación de EPV<sup>26,27</sup>. La frecuente coexistencia de estos dos procesos está en consonancia con el mayor riesgo de ictus que se informa con frecuencia en pacientes con HSB.<sup>28</sup>

Los espacios perivasculares agrandados o abundantes (espacios de Virchow Robin<sup>29</sup>) son otro hallazgo frecuente que se ha asociado a EPV<sup>26,27</sup>. Es controvertido si los espacios perivasculares prominentes deben considerarse lesiones en sí ya que su importancia clínica sigue siendo incierta<sup>30</sup>. Se ha hipotetizado que su prominencia en el contexto de EPV puede ser un signo indirecto de una BHE dañada<sup>31</sup> y/o de un bloqueo del drenaje del fluido intersticial en relación a la rigidez de los vasos<sup>32,33</sup>. En las imágenes de TC, estos espacios agrandados pueden confundirse con infartos lacunares, pero suelen distinguirse en la RM.

Los MS cerebrales son pequeños focos hemáticos limitados a los espacios perivasculares que se detectan en RM mediante secuencias que potencian la señal de la susceptibilidad paramagnética de la hemosiderina (T2 gradiente y susceptibilidad). La presencia de un mayor número de MS se ha asociado a mayor volumen de HSB<sup>34,35</sup>. Representan la fuga de componentes sanguíneos a través de la pared del vaso más que una hemorragia manifiesta. Se encuentran con mayor frecuencia en pacientes con HTA mal controlada, en situación profunda en relación con arterias penetrantes lenticuloestriadas y perforantes del tronco encefálico, y en la AAC, distribuidas periféricamente en situación cortico-subcortical<sup>30</sup>. Una línea de investigación de importancia capital en la neurología vascular en la que han trabajado estudios multicéntricos recientes como CROMIS-2 y HERO es la demostración del riesgo de hemorragia cerebral que el hallazgo de MS en la RM representa en pacientes candidatos a tratamiento con anticoagulantes tras un II; según los resultados, la presencia de MS supondría al menos tres veces más riesgo de hemorragia cerebral.<sup>36-38</sup>

La atrofia cerebral es el resultado de una enfermedad de SB evolucionada, que conduce a una pérdida del volumen tanto de la SB como gris, así como a un agrandamiento del sistema ventricular.<sup>26,27</sup>



**FIGURA 3.** Infografía de la enfermedad de pequeño vaso (EPV). Abreviaturas: **BHE** = barrera hematoencefálica; **HSB** = hiperintensidades de sustancia blanca; **SBAN** = sustancia blanca de apariencia normal

### 1.1.3 Factores de riesgo

La edad avanzada y la HTA son los únicos FRV claramente asociados al desarrollo de HSB. La asociación con otros factores es menos clara y puede estar en relación con factores de confusión. Esto incluye incluso aquellos FRV que se cree que aumentan el riesgo de desarrollar la EPV, como la diabetes mellitus (DM) o el tabaquismo. Las diferencias en la metodología entre los estudios pueden explicar algunos de los resultados contradictorios. Las asociaciones de FRV también pueden depender de factores genéticos u otras comorbilidades (TABLA 3).

#### 1.1.3.1 Edad

El envejecimiento es probablemente el FRV más importante para desarrollar HSB<sup>39-43</sup>, razón por la cual a menudo también se conoce como "enfermedad o cambios de la SB relacionados con la edad"<sup>44</sup>. No hay duda de que la presencia de HSB es un hallazgo muy común en las personas de edad avanzada y que progresivamente se vuelve más prevalente y grave<sup>40,42</sup>. Sin embargo, no está claro a qué edad comienza a desarrollarse la enfermedad de la SB, y no existen datos precisos sobre la extensión de la enfermedad que puede considerarse "normal" a una determinada edad. La mayoría de los estudios sugieren que se pueden esperar al menos algunas HSB a partir de la franja de edad de los 50-65 años.<sup>23,45-47</sup>

### 1.1.3.2 Género

Los estudios de la asociación entre el género y la prevalencia de HSB han mostrado resultados contradictorios<sup>41,48,49</sup>. Una revisión sistemática no encontró diferencias de género en la prevalencia de la enfermedad de la SB cerebral entre hombres y mujeres, aunque hubo una gran variación entre los estudios<sup>50</sup>. Estos resultados pueden explicarse, al menos en parte, por las diferencias en las características de las poblaciones de estudio y por otros factores de confusión.

### 1.1.3.3 Raza

La enfermedad de la SB parece ocurrir con más frecuencia en las poblaciones afroamericanas que en las caucásicas<sup>51</sup>. Estas diferencias pueden estar en relación con factores genéticos, socioeconómicos o una combinación de ambos<sup>52</sup>.

### 1.1.3.4 Hipertensión

La HTA está fuertemente asociada con la enfermedad de la SB y es probablemente el FRV modificable más importante<sup>23,42,43,53</sup>. Como se ha comentado, la HTA es un factor mecánico que ocasiona una lesión endotelial que resulta en una fibroialinosis mural y estenosis del vaso, así como en una rotura de la BHE, fenómenos que conducen a hipoperfusión y a neurotoxicidad. Por otro lado, el incremento de la presión arterial aumenta la resistencia vascular, que resulta en una alteración de la regulación de los patrones de flujo hemodinámico que, a su vez, empeora la hipoperfusión.<sup>54</sup>

Los estudios indican que tanto el aumento de la presión arterial sistólica como de la diastólica juegan un papel importante en el desarrollo HSB<sup>55-57</sup>, aunque se desconocen los valores umbral por encima de los cuales se desencadena la enfermedad. Además de los valores absolutos, las anomalías en la variación de la presión arterial diurna también pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad de la SB<sup>23</sup>. Por otro lado, se ha demostrado recientemente que en pacientes hipertensos tratados en los que, debido a un control inadecuado, aparece hipotensión sistólica, se puede establecer mayor hipoperfusión y progresión de las HSB<sup>54</sup>.

### 1.1.3.5 Diabetes mellitus

Los efectos crónicos de la hiperglucemia se clasifican tradicionalmente en complicaciones microvasculares y macrovasculares. Además de los órganos diana clásicos de la microangiopatía, como la retina o los riñones, el cerebro también se ha descrito como un órgano diana de las complicaciones microvasculares diabéticas<sup>58,59</sup>. La relación entre la DM y la aparición de HSB es incierta, el mecanismo fisiopatológico no está claro y los resultados son contradictorios<sup>60-63</sup>. Diversos estudios no han logrado establecer una asociación significativa<sup>43,64</sup>. Otros estudios han relacionado la presencia de HSB en pacientes con niveles altos de glucemia en

---

ayunas<sup>41</sup> y en pacientes diabéticos con mayores índices de insulina<sup>65</sup>, especialmente en los que coexiste enfermedad renal crónica y retinopatía diabética<sup>59</sup>. Estos datos sugieren que el aumento de la resistencia a la insulina es un FRV para la enfermedad de la SB. Sin embargo, la fuerza de esta asociación es incierta y el mecanismo patológico no está claro.

#### 1.1.3.6 Dislipidemia

La relación entre los lípidos y la enfermedad cerebrovascular es compleja. Existe una sólida evidencia científica de asociación positiva entre niveles elevados de colesterol total (CT) y de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) con enfermedad vascular periférica arteriosclerótica, enfermedad cardiovascular y riesgo de I<sup>66,67</sup>. Del mismo modo, niveles altos de triglicéridos (TG) también se relacionan con eventos isquémicos cerebrovasculares<sup>68</sup>. Por el contrario, algunos estudios han demostrado que niveles elevados de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) tienen un efecto protector de eventos vasculares isquémicos<sup>69</sup> y que niveles bajos de CT, de c-LDL y de TG se asocian a eventos hemorrágicos cerebrovasculares<sup>70-72</sup>.

Es menos seguro si las anomalías en el metabolismo de los lípidos también son un factor de riesgo de EPV. Algunos estudios han demostrado que niveles altos de TG y niveles bajos de c-HDL pueden incrementar el riesgo de desarrollar HSB<sup>41,65,73</sup>. Otros estudios han demostrado una relación inversa entre la dislipidemia y las HSB<sup>74,75</sup> y entre la dislipidemia y las MS cerebrales<sup>76</sup>. Otros autores no han logrado encontrar una asociación entre dislipidemia y enfermedad de la SB.<sup>42, 43</sup>

#### 1.1.3.7 Tabaco

La relación entre el tabaquismo y las HSB es controvertida. Aunque algunos estudios no han hallado una asociación significativa<sup>42,43</sup>, según varios trabajos, existe una evidente relación si se ajusta por el factor de confusión de la edad. Los sujetos más jóvenes son más propensos a fumar, pero debido a que la edad es el predictor más fuerte de HSB, incluso los no fumadores mayores tienen un volumen de afectación mayor respecto a los fumadores más jóvenes. La relación entre el tabaquismo y las HSB se hace pues evidente cuando se controla la edad.<sup>48,77,78</sup>

#### 1.1.3.8 Arterioesclerosis de grandes vasos

Clásicamente, la aparición de HSB se interpreta como un marcador específico de EPV, por lo que su asociación directa con arteriopatía ateromatosa de grandes vasos (AGV) o arteriopatía periférica es incierta. Aunque varios estudios no han probado relación estadística<sup>43,79</sup>, algunos trabajos han demostrado una asociación independiente<sup>80,81</sup>. Esto puede deberse a dos mecanismos diferentes. Primero, una estenosis disminuye la perfusión

---

sanguínea cerebral, lo que aumenta el riesgo de isquemia crónica. En segundo lugar, la EPV y la arteriopatía periférica tienen algunos FRV en común y, por lo tanto, pueden ser dos procesos concurrentes.

#### **1.1.3.9 Cardiopatía isquémica y fibrilación auricular**

La cardiopatía isquémica es causada por una enfermedad ateromatosa de grandes vasos. Es probable que cualquier asociación con la EPV no sea causal y se deba a que comparten FRV comunes. Los estudios difieren en sus hallazgos sobre si la cardiopatía isquémica se asocia con HSB<sup>42,82</sup> o no.<sup>43, 73</sup>

Del mismo modo, la fibrilación auricular (FA) es una condición común en sujetos de edad avanzada y puede conducir a un gasto cardíaco reducido con hipoperfusión cerebral. Diversos autores han demostrado asociaciones entre la FA y la presencia de HSB.<sup>83,84</sup>

#### **1.1.3.10 Déficit de vitamina B12 e hiperhomocisteinemia**

Debido a que la vitamina B12 se ha implicado en el mantenimiento de la integridad de la BHE, su deficiencia puede conducir al daño de ésta y a la aparición de HSB. En algunos estudios, se ha demostrado una asociación directa.<sup>85,86</sup>

Por otro lado, niveles altos de homocisteína sérica, generalmente debidos a déficits vitamínicos, especialmente de vitamina B12, B6 y ácido fólico, se han asociado con enfermedad cerebrovascular tromboembólica, pero su relación con la EPV es incierta. La homocisteína también tiene un efecto neurotóxico directo y se ha relacionado con la atrofia cerebral y un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer (EA). Se han publicado asociaciones estadísticamente significativas entre la hiperhomocisteinemia y una mayor severidad de las HSB, especialmente en pacientes con EA.<sup>87,88</sup>

#### **1.1.3.11 Obesidad**

Hay una sólida evidencia de riesgo aumentado de cardiopatía isquémica<sup>89</sup> y de I<sup>90,91</sup> en los pacientes obesos. No es tan clara la asociación con EPV, aunque algunos estudios demuestran que el acúmulo de grasa visceral se asocia de manera independiente con la presencia de HSB<sup>92,93</sup>. Sin embargo, queda la duda de si esta relación es el resultado de factores confusionales por comorbilidades coexistentes como la HTA o si, por el contrario, se explica por la acción directa sobre el endotelio de mediadores bioactivos liberados por el tejido adiposo<sup>94</sup>.

### 1.1.3.12 Factores genéticos

Gracias a los avances en tecnología de secuenciación genética, en los últimos tiempos se están realizando grandes estudios poblacionales de asociación de todo el genoma (*genome-wide association studies* -GWAS) y, dependiendo de la hipótesis, de asociación de genes candidatos (*candidate gene association studies* -CGAS). Por un lado, se están descubriendo los *loci* de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) de genes y variantes genéticas relevantes por los que se origina una enfermedad (es decir, la causalidad de la enfermedad) y, por otro lado, se están detectando marcadores de diagnóstico que pueden ser útiles para las decisiones en salud pública e individual.

Aunque se acepta que los FRV más importantes para las HSB son el envejecimiento y la HTA, parece ser que los factores genéticos también juegan un papel muy importante en su desarrollo, posiblemente en tantos como el 55% - 80% de los casos.<sup>95</sup>

Las enfermedades genéticas atribuidas a un solo defecto genético en las que las HSB son una característica destacada como, por ejemplo, la arteriopatía cerebral autosómica dominante o recesiva con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL/CARASIL), u otros menos frecuentes como la vasculopatía retiniana con leucodistrofia cerebral y los trastornos relacionados con el colágeno tipo IV, alfa 1 (COL4A1), representan un grupo minoritario.<sup>96</sup>

Se han reportado asociaciones con SNPs en los genes que codifican el angiotensinógeno, la enzima convertidora de angiotensina, la paraoxonasa PON1, la apolipoproteína (a) y la metilentetrahidrofolato reductasa, entre otras<sup>97</sup>. Recientemente, los estudios poblacionales han demostrado asociaciones genéticas de las HSB tanto en la comunidad como en cohortes con antecedentes de ictus<sup>98-101</sup>. En un metaanálisis de estudios de asociación de todo el genoma en individuos europeos, africanos, hispanos, y de ascendencia asiática, se identificaron 5 loci asociados con la presión arterial y la carga de HSB<sup>98</sup>.

Estos factores genéticos pueden no estar directamente relacionados con la presencia de HSB. Algunas de las asociaciones genéticas halladas pueden determinar la tendencia de un individuo a desarrollar un FRV directamente relacionado con las HSB, como la HTA<sup>102</sup>. Otras asociaciones sugieren mecanismos relacionados con la isquemia cerebral, la neuroinflamación o la activación microglial<sup>98,99</sup>. Es necesario continuar con estas líneas de investigación para establecer la verdadera implicación de estos hallazgos en la causalidad y fisiopatología de las HSB.



**TABLA 3.** Resumen bibliografía de las principales asociaciones

FRV	Asociación HSB	Mecanismo principal
Edad <sup>23, 39-47</sup>	Aceptada	EPV
Género <sup>41, 48-50</sup>	No probada	Factor de confusión
Raza <sup>51, 52</sup>	No probada	Factor de confusión / genética
HTA <sup>23, 42, 43, 53-57</sup>	Aceptada	EPV (lesión endotelial / lesión BHE / alteración autorregulación vascular)
DM <sup>43, 58-65</sup>	Contradictoria	EPV
Dislipemia <sup>41-43, 65-76</sup>	Contradictoria	Hipoperfusión por AGV
Tabaco <sup>42, 43, 48, 77, 78</sup>	Contradictoria	EPV, factor de confusión corregido por la edad.
AGV <sup>43, 79-81</sup>	Escasa evidencia	Hipoperfusión / FRV concurrentes
Cardiopatía isquémica y FA <sup>42, 43, 73, 82-84</sup>	Escasa evidencia	Hipoperfusión por AGV / FRV concurrentes
Déficit vitamina B12 / Hiperhomocisteinemia <sup>85-88</sup>	Escasa evidencia	Alteración de la BHE, fenómenos trombóticos/ tromboembólicos
Obesidad <sup>89-94</sup>	Contradictoria	Factor de confusión / mediadores bioactivos
Factores genéticos <sup>95-102</sup>	Probada	Asociaciones genéticas con FRV asociados con HSB. mecanismos relacionados con la isquemia cerebral, la neuroinflamación o la activación microglial

Abreviaturas: **FRV** = factores de riesgo vascular; **EPV** = enfermedad de pequeño vaso; **HTA** = hipertensión arterial; **DM** = diabetes mellitus; **BHE** = barrera hematoencefálica; **AGV** = arteriopatía de gran vaso; **FA** = fibrilación auricular

### 1.1.4 Contexto clínico y pronóstico

Las HSB a menudo parecen permanecer asintomáticas hasta que afectan a una proporción significativa del cerebro<sup>103</sup>. Los síntomas aparecen de manera larvada o subclínica a lo largo de los años y, a menudo, no es posible determinar en qué momento aparecieron y a partir de qué carga lesional se hicieron evidentes. Además, los síntomas atribuibles a EPV son bastante inespecíficos y pueden ser causados por otros procesos patológicos que también son comunes en la vejez y que frecuentemente coexisten. Es decir, los pacientes pueden ser diagnosticados de una demencia mixta, debido a que una semiología compatible con EA coexiste con marcadores de EPV como las HSB en la RM. Por lo tanto, por un lado, es difícil estar seguro en qué etapa las HSB se vuelven sintomáticas y, por otro, saber qué síntomas son directamente atribuibles a la EPV. No obstante, hay acuerdo general, dada la amplia evidencia estadística, de que la presencia de HSB se relaciona clínicamente con deterioro cognitivo<sup>103,104</sup>, depresión<sup>105,106</sup>, alteración de la marcha y caídas<sup>48,107</sup>, dependencia funcional<sup>108</sup> y mayor riesgo de ictus<sup>5,109</sup> y de muerte.<sup>109</sup>

#### 1.1.4.1 Deterioro cognitivo

De estos cuadros clínicos relacionados con las HSB, el deterioro cognitivo es el más reconocido, siendo la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y la atención las esferas más afectadas, y, en menor medida, la memoria.<sup>103,110</sup>

Alois Alzheimer citó por primera vez el término de enfermedad de Binswanger (EB) en 1902 en referencia a la serie de casos descrita por Otto Binswanger ocho años antes, en que describió una correlación clínico-patológica de un grupo de pacientes dementes que tenían HTA y alteraciones de la marcha. Sus cerebros mostraban "endurecimiento de las arterias", "palidez de la SB", "múltiples accidentes cerebrovasculares subcorticales" y "atrofia severa de la SB con relativa preservación de la materia gris"<sup>111</sup>. La EB fue un diagnóstico patológico *post mortem* hasta el uso generalizado de la neuroimagen en las últimas décadas del siglo XX, en que se definió la EB radiológica, como la aparición de rarefacción de SB o leucoaraiosis e infartos lacunares en pacientes hipertensos, dementes y con alteración de la marcha<sup>112,113</sup>. Sin embargo, la evidencia cada vez más incidente de la presencia de HSB en las pruebas de imagen de pacientes sin las características clínicas descritas por Binswanger hizo perder la relevancia de la descripción inicial del síndrome y, en los años setenta y ochenta, la EA fue reconocida como la principal causa de deterioro cognitivo y demencia, con menos énfasis en la importancia del impacto cerebrovascular<sup>111</sup>. En los últimos tiempos, a medida que se han ido realizando estudios neuropatológicos, de neuroimagen y laboratorio más específicos, ha retomado protagonismo el antiguo concepto de la EB<sup>111</sup>, actualmente incluido en el término genérico de deterioro cognitivo vascular (DCV) -en inglés, *vascular cognitive impairment*-<sup>114</sup>, y se ha evidenciado mayor concomitancia de EPV, incluyendo la presencia de HSB, en pacientes con EA<sup>115</sup> o AAC<sup>116</sup>. Actualmente se considera que la demencia mixta, de causa vascular y degenerativa, es la primera causa de demencia senil<sup>114</sup> y muchos de los abordajes terapéuticos se están planteando desde un enfoque mixto.<sup>111</sup>

#### 1.1.4.2 Ictus

La asociación entre las HSB y el ictus ha sido ampliamente demostrada en varios sentidos. Por un lado, se considera que mayores cargas de HSB son un factor de riesgo de primer evento ictal isquémico<sup>8,9</sup>, de ictus recurrente<sup>5,7,15</sup>, así como de peor pronóstico funcional tras el evento<sup>117-119</sup>. Por otro lado, tener antecedentes de ictus se relaciona con una mayor prevalencia de HSB<sup>42,43,120</sup>. Aunque con evidencia científica más débil, también se ha demostrado que las HSB son predictoras independientes de ictus hemorrágico, tanto en pacientes con ictus previo<sup>37</sup> como en pacientes sin antecedentes de ictus.<sup>121</sup>

Estas asociaciones pueden explicarse en cierta medida por FRV compartidos, como la HTA. Además, el hecho de que las HSB reflejen un tejido cerebral sometido a hipoperfusión o isquemia mantenida/crónica, en que se ha demostrado que existe mayor activación de la actividad plaquetaria sanguínea<sup>122</sup> e hipercoagulabilidad<sup>123</sup>, sugiere que la probabilidad de que se produzca un infarto establecido ante un insulto isquémico sea mayor.

---

Cabe destacar que existe una asociación particularmente estrecha entre las HSB y la presencia de infartos lacunares o lagunas de presunto origen vascular<sup>1</sup>. Aunque se han descrito cuatro principales mecanismos fisiopatológicos de infarto lacunar (enfermedad intrínseca de pequeño vaso, ateromatosis de vaso penetrante, ateromatosis de vaso no penetrante, y embolismo carotídeo o cardíaco), la EPV sigue siendo la causa más común<sup>30</sup>. HSB e infartos lacunares son pues manifestaciones reconocidas de EPV y, a menudo, ocurren de manera conjunta. Un estudio multicéntrico reciente demuestra que se observa una mayor carga de HSB en aquellos pacientes que han sufrido un infarto por oclusión de pequeño vaso que en aquellos con un infarto de gran vaso<sup>28</sup>, conclusión que refuerza la hipótesis de un origen fisiopatológico común, por EPV. No obstante, algunos autores han demostrado que los perfiles de FRV para estas dos condiciones difieren y sugieren que pueden representar patologías ligeramente diferentes<sup>79</sup>.

#### 1.1.4.3 Pronóstico

La presencia de marcadores de EPV en la neuroimagen, como las HSB, indica con alta probabilidad que la EPV esté afectando en grado variable a otros órganos como la retina, los riñones o el corazón<sup>124</sup>. Un informe reciente de expertos destaca la naturaleza sistémica de la EPV y sus importantes consecuencias neurológicas, así como su impacto en los sistemas de salud pública.<sup>125</sup>

Como proceso dinámico, varios estudios longitudinales demuestran que se produce una progresión significativa de la carga de HSB con el envejecimiento en un porcentaje variable de los sujetos estudiados, que va desde únicamente el 18 %<sup>126</sup> hasta casi el 75%<sup>127</sup> a los 3 años. En cuanto a los FRV, existe mayor evidencia de progresión en aquellos individuos con una mayor carga lesional al inicio del estudio<sup>127-129</sup> y en pacientes con HTA<sup>51</sup>. Funcionalmente, numerosos estudios evidencian empeoramiento del deterioro cognitivo y mayor desequilibrio con el aumento de la carga lesional.<sup>15,102</sup>

Estudios de neuroimagen avanzada recientes focalizan sus esfuerzos en detectar alteraciones en la SB en fases precoces de la enfermedad, invisibles o prácticamente invisibles en las imágenes estructurales, que podrían ser potencialmente reversibles<sup>25</sup>. No obstante, la evidencia actual sugiere que una vez establecidas las HSB su reversibilidad es prácticamente nula<sup>130</sup>. Por lo tanto, cualquier tratamiento debería dirigirse a la prevención de la enfermedad o a reducir la tasa de progresión de la enfermedad. La evidencia de que cualquier intervención en particular retrasa la progresión de la enfermedad es aún limitada. Algunos estudios han demostrado el efecto beneficioso del tratamiento antihipertensivo en el retraso de la aparición y en el enlentecimiento de la progresión de las HSB<sup>4,131</sup>. Además del tratamiento antihipertensivo, otros agentes utilizados en la prevención secundaria del ictus,

---

como los agentes antiplaquetarios o las estatinas, podrían ser beneficiosos en la prevención y progresión de las HSB, aunque la evidencia es escasa.<sup>132-134</sup>

Los estudios futuros deben ir dirigidos a identificar FRV de HSB potencialmente tratables cuyo manejo pueda modificar el proceso de la enfermedad.

### 1.1.5 Distribución topográfica

Aunque algunos autores sostienen que la categorización comúnmente aceptada en HSB que se observan en la SB periventricular (HSB-PV) y las que aparecen en la SB subcortical o profunda (HSB-SC) es arbitraria y puede que no revele poblaciones distintas<sup>135</sup>, otros apoyan que la distinción anatómica traduce una patogenia diferente<sup>136</sup> con características anatomopatológicas y clínicas distintas.<sup>23,137,138</sup>

Los primeros estudios de correlación radio-patológica describen hallazgos histológicos diferenciados entre las HSB-PV y las HSB-SC que pueden sugerir una etiopatogenia diferente. Las HSB-PV en forma de finos capuchones o halos lisos traducen una discontinuidad focal de la pared ependimaria, desmielinización y gliosis subependimaria, sin evidencia de fenómenos isquémicos; sin embargo, las HSB-PV más extensas de contornos irregulares y las HSB-SC muestran fenómenos de aspecto isquémico, con cavitaciones, pérdida axonal, desmielinización y arteriolosclerosis.<sup>139</sup>

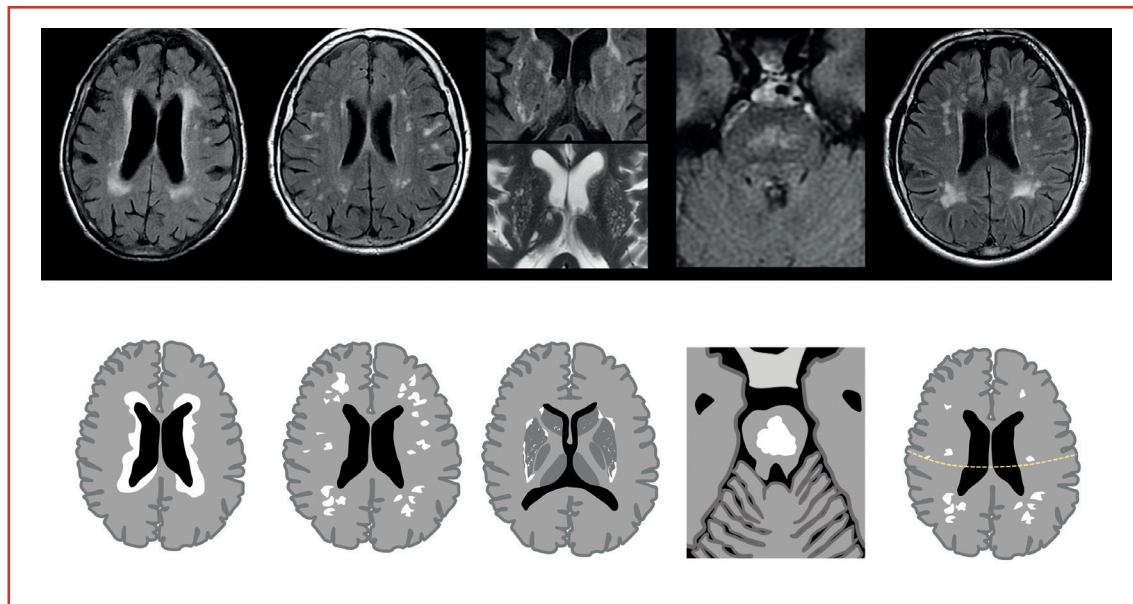
Independientemente de que el origen pueda ser distinto, las diferencias regionales de afectación en la SB se relacionan con perfiles cognitivos funcionalmente diferenciados. Aunque en general, la función ejecutiva puede verse afectada por las HSB independientemente de sus ubicaciones, la mayoría de los estudios longitudinales sugieren que el deterioro cognitivo es más pronunciado si predominan las HSB-PV, lo que podría deberse a que las fibras periventriculares representan proyecciones axonales largas en general, que incluyen tractos de asociación de largo alcance, incluyendo los interhemisféricos, mientras que las fibras subcorticales involucran fibras de asociación relativamente cortas en regiones encefálicas específicas, cuya afectación se ha relacionado más con los trastornos del ánimo<sup>138,140</sup>. En el campo de los trastornos cognitivos, el estudio de las HSB y, en los últimos tiempos, de la SBAN a través de las técnicas de imagen avanzada como la DTI o la RM funcional, ha permitido profundizar en la comprensión de las redes funcionales axonales.

### 1.1.5.1 Métodos de evaluación

#### 1.1.5.1.1 Visuales

En entornos clínicos, el uso de métodos visuales sigue muy extendido, a pesar de que la variabilidad intra e inter-observador sigue siendo una importante fuente de heterogeneidad.<sup>141-143</sup>

Desde que aparecieron los primeros métodos cualitativos, se diseñaron para valorar tanto la severidad como la distribución de las HSB. En la literatura, la mayoría de estudios que utilizan escalas de valoración visual distinguen dos categorías principales de afectación regional de SB: periventricular, en contacto a la superficie del epéndimo ventricular (HSB-PV), y profunda, en la SB subcortical (HSB-SC). Algunas escalas visuales también han contemplado la distribución supratentorial (por lóbulos o por predominio anterior o posterior en referencia al surco central), así como la presencia de cambios en región de los ganglios basales o territorio de arterias lentículo-estriadas/cápsulo-ganglionares (HSB-GB) y en el tronco (HSB-T) (FIGURA 4).



**FIGURA 4.** Espectro de distribución regional de las HSB. Abreviaturas: **HSB** = hiperintensidades de sustancia blanca; **HSB-PV** = HSB periventriculares; **HSB-SC** = HSB subcorticales; **HSB-GB** = HSB en región de ganglios basales; **HSB-T** = HSB en tronco

En el entorno hospitalario, se utilizan varios métodos de clasificación visuales, siendo la escala de Fazekas<sup>144</sup> la más extendida<sup>143</sup>, que evalúa por separado las HSB-PV (0 = ausentes, 1 = capuchones o recubrimiento en “punta de lápiz”, 2 = halo liso, 3 = halo irregular que profundiza hacia SB subcortical) y de las HSB-SC (0 = ausentes, 1 = puntiformes, 2 = confluencia inicial, 3 = confluencia).

A pesar de que el neurorradiólogo se enfrenta a diario a este amplio abanico de presentación de las HSB, en la práctica clínica habitual y en la mayoría de estudios poblacionales, su evaluación se ha simplificado en leve, moderada o severa (o Fazekas 1, 2 ó 3) en función de si aparecen focos puntiformes no confluentes, focos inicialmente confluentes o áreas confluentes en la SB subcortical, únicamente en base a la gradación referente a las HSB-SC de Fazekas, sin tener en cuenta las HSB-PV ni el resto de posibles distribuciones anatómicas. Existen otras múltiples escalas menos utilizadas. En la TABLA 4 se recogen las topografías que contemplan algunas de las escalas más validadas.<sup>143,145</sup>

**TABLA 4.** Topografías evaluadas en las principales escalas visuales.

Autores	HSB-PV	HSB-SC	HSB-GB	HSB-T	HSB-regional supratentorial	Simplicidad
Fazekas (1987) <sup>144</sup>	•	•				++
Van Swieten (1990) <sup>146</sup>	•				• (ant/post)	+++
Blennow (1991) <sup>147</sup>	•					++
Scheltens (1993) <sup>148</sup>	•	•	•	•	• (lóbulos +)	+
Ylikoski (1993) <sup>149</sup>	•	•			• (ant/centro/post)	+
Manolio (1994) <sup>150</sup>	•					+
Wahlund (2001) <sup>44</sup>		•	•	•	• (lóbulos)	++
Charidimou (2016) <sup>3</sup>	•	•	•		• (ant/post)	+++
Mayasi (2018) <sup>151</sup>	•	•	•		• (ant/post)	+++

Abreviaturas: **HSB** = hiperintensidades de sustancia blanca; **HSB-PV** = HSB periventriculares; **HSB-SC** = HSB subcorticales; **HSB-GB** = HSB en región de ganglios basales; **HSB-T** = HSB en tronco

#### 1.1.5.1.2 Computacionales

En la última década, en el entorno de la investigación, se han hecho esfuerzos para intentar dilucidar si se pueden definir de manera concluyente vulnerabilidades regionales específicas en la SB en relación con los FRV. Muchos de los últimos estudios utilizan métodos computacionales automáticos o semiautomáticos de segmentación volumétrica y, más recientemente, de morfometría basada en el vóxel (MBV) -en inglés *voxel-based morphometry*- con mapas espaciales probabilísticos.

No obstante, los algoritmos no están exentos de limitaciones técnicas y pueden ser relativamente inconsistentes para detectar diferencias en patrones de distribución menos estudiados como la afectación de ganglios basales o tronco.

En la era del *big data*, a pesar de la creciente popularidad y alta precisión de los esquemas de inteligencia artificial (IA) con las redes neuronales convolucionales aplicados a la segmentación de HSB, un reciente y exhaustivo metaanálisis no encuentra evidencia que favorezca su aplicación en investigación clínica.<sup>152</sup>

---

El análisis de los diferentes estudios recientes muestra una importante heterogeneidad metodológica, con frecuencia de difícil interpretación en nuestro ámbito y, por tanto, poco contrastables, lo que dificulta una inferencia causal concluyente.

Algunos expertos en el tema<sup>3</sup> sugieren que los métodos automáticos para la evaluación de HSB, como las técnicas volumétricas y la de MBV, son relativamente insensibles para detectar diferencias en la distribución de las HSB. Serían necesarios otros enfoques, probablemente basados en abordajes cualitativos, capaces de evaluar patrones relativamente específicos, orientados a proporcionar una herramienta práctica en un entorno que no sea exclusivamente el de la investigación con métodos de análisis de imagen avanzados, y poder aportar evidencias significativas desde el entorno clínico.

### 1.1.5.2 Asociaciones regionales descritas

Si bien está descrita y demostrada una asociación directa entre la presencia e intensidad de determinados FRV y la carga o gravedad de HSB, no hay suficiente evidencia sobre la contribución independiente de cada FRV sobre los diferentes patrones de distribución regional de las HSB y el pronóstico funcional asociado.

La HTA se ha relacionado tanto con HSB-PV como HSB-SC<sup>153-155</sup>. Las diferencias clínicas en pacientes hipertensos también pueden determinar diferentes asociaciones; en el *Sydney Stroke Study*<sup>156</sup>, los autores observaron que tanto la HTA sistólica como la diastólica se correlacionaron significativamente con las HSB-PV, mientras que los pacientes con descontrol aislado de la diastólica mostraban mayor asociación con las HSB-SC. La afectación de los ganglios basales y del tronco encefálico se ha descrito clásicamente como una manifestación tardía de la EPV relacionada con los FRV<sup>157</sup>, aunque se ha relacionado especialmente con la HTA.<sup>3,158</sup>

Aunque en la literatura más clásica se ha asociado a la DM con las HSB-PV<sup>157</sup>, lo cierto es que la evidencia científica al respecto es muy controvertida<sup>28,60-63</sup>. Tampoco se han reportado hallazgos concluyentes sobre topografía preferente de las HSB en relación a la dislipemia, el tabaco o el alcohol, aunque estudios poblacionales con métodos probabilísticos de MBV han hallado algunas asociaciones significativas.<sup>159,160</sup>

El déficit de vitamina B12 se ha relacionado especialmente con las HSB-PV<sup>86</sup>, en cambio, la hiperhomocisteinemia con las HSB-SC<sup>88</sup>. Recientemente, un estudio de MBV ha demostrado una asociación independiente de la obesidad y las HSB-SC.<sup>161</sup>

Un metaanálisis reciente demuestra fenotipos genéticos exclusivamente relacionados con las HSB-PV.<sup>99</sup>

---

En cuanto a las topografías regionales supratentoriales, aunque la evidencia es escasa, cabe destacar que, dentro de la EPV, se ha descrito que la presencia de HSB predominantemente posteriores se relaciona más con AAC que con HTA<sup>162</sup>. Por otro lado, el predominio anterior se describe en pacientes con FA<sup>151</sup> y con migrañas.<sup>163</sup>

## 1.2 Justificación del tema

Para caracterizar la severidad y distribución de las HSB se han descrito múltiples escalas visuales y en los últimos tiempos se han hecho muchos esfuerzos mediante herramientas computacionales automáticas o semiautomáticas con metodologías muy diversas que dificultan su metaanálisis.

La mayoría de sistemas cualitativos diferencian, dentro de la afectación en SB supratentorial, la periventricular de la subcortical. Algunos también distinguen el predominio anterior del posterior, otros contemplan la afectación ganglionar/periganglionar y algunos también tienen en cuenta la aparición de hiperintensidades infratentoriales en el tronco. A pesar de que el neurorradiólogo se enfrenta a diario a este amplio abanico de presentación de las HSB, en la práctica clínica habitual y en la mayoría de estudios poblacionales, su evaluación se ha simplificado en leve, moderada o severa en función de si aparecen focos puntiformes no confluentes, focos inicialmente confluentes o áreas confluentes en la SB subcortical, en base a la gradación que fue descrita por Fazekas<sup>144</sup>, de manera que se han tenido poco en cuenta el resto de posibles distribuciones anatómicas. Existe, pues, una evidencia científica poco consistente en cuanto a la fisiopatología o la repercusión funcional que representa este amplio espectro de presentación de las HSB en el contexto de la EPV, por lo que se desconoce la relevancia que puede tener una descripción radiológica sistemática de este diverso espectro de presentación de las HSB.

Este trabajo de tesis es un estudio observacional desde el ámbito clínico de los patrones de gravedad y distribución espacial de las HSB en la RM de pacientes con antecedente de un II reciente para demostrar asociaciones estadísticamente significativas entre estos hallazgos radiológicos y los FRV, perfiles clínicos y factores pronósticos.

Las conclusiones de este trabajo pueden ser relevantes en el conocimiento de la fisiopatología de las HSB como marcador EPV, así como en el manejo y pronóstico del paciente con antecedente de II.

Por otro lado, el método planteado para la evaluación de HSB puede ser replicado en otros escenarios clínicos y puede ser aplicado en múltiples ámbitos de la neurociencia por diferentes especialidades (neurología, geriatría, psicología, etc.), no sólo en el área de la



---

enfermedad cerebrovascular sino también en líneas de investigación diversas como las enfermedades neurodegenerativas, entre otras.

Además, los resultados pueden representar un punto de partida y una base científica que puede derivar en el eventual diseño de herramientas automáticas basadas en inteligencia artificial que permitan reconocer patrones diferentes y clasificarlos en diferentes perfiles clínicos.

---

## 2. Hipótesis

1. El perfil clínico de cada paciente, en cuanto a FRV, determina un patrón radiológico particular de HSB.
2. El patrón radiológico particular de cada paciente contribuye a su pronóstico funcional tras un II.
3. El análisis visual de las diferentes distribuciones de HSB es un abordaje adecuado para determinar asociaciones con los FRV.

---

## 3. Objetivos

### Objetivo Principal:

1. Determinar si existen asociaciones estadísticamente significativas entre los diferentes patrones de distribución regional de HSB y los diferentes FRV en pacientes con antecedente de II.

### Objetivos Secundarios:

2. Determinar el pronóstico funcional según el patrón topográfico de las HSB estudiadas en pacientes con II.
3. Demostrar que los métodos de evaluación cualitativos que tienen en cuenta el amplio espectro de presentaciones topográficas de las HSB son una herramienta útil que permite detectar vulnerabilidades regionales específicas.

---

## 4. Compendio de publicaciones

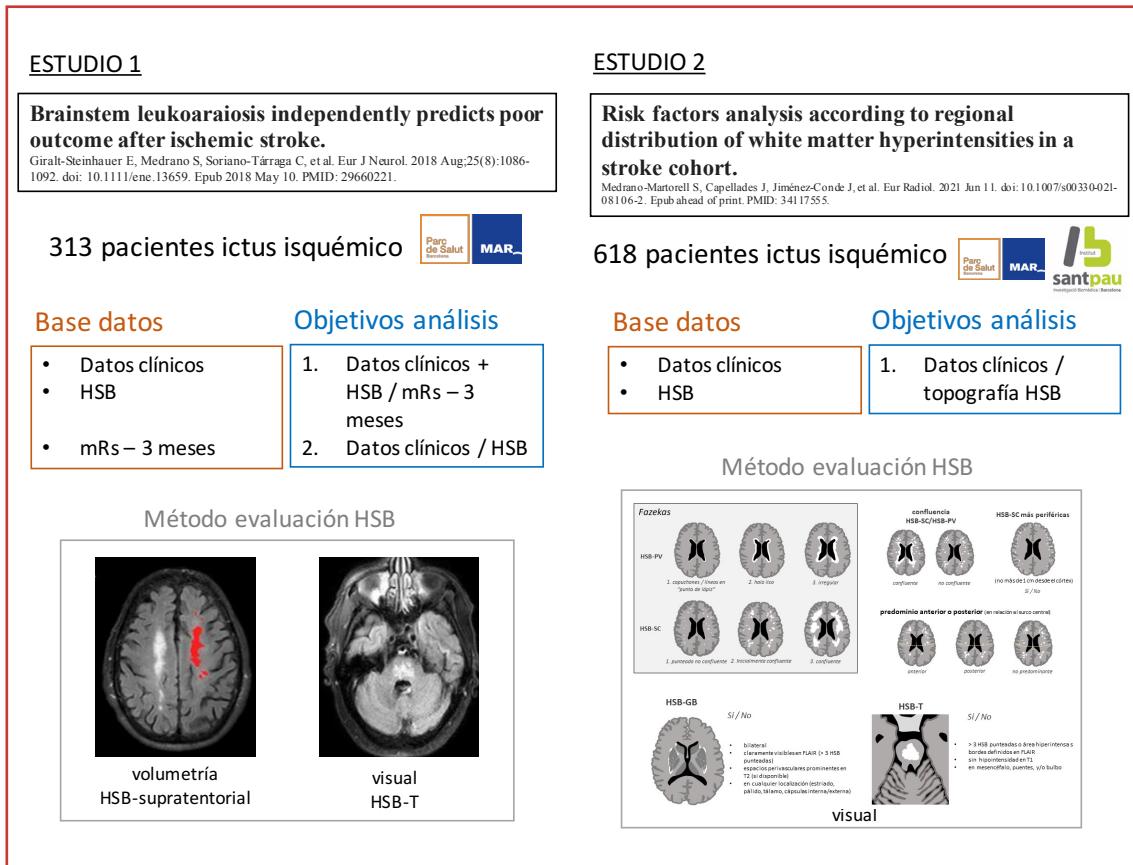
Esta tesis está compuesta por dos estudios observacionales que han sido publicados (FIGURA 5):

### ESTUDIO 1:

Se trata de un estudio observacional con una cohorte de sujetos con antecedente reciente de II de la base de datos prospectiva de ictus del Hospital del Mar (BASICMAR) a los que se realizó una RM tras el evento. Se analizó mediante un método semi-automatizado la volumetría de las HSB supratentoriales y se evaluó visualmente la afectación en el tronco. También se revisó el estado funcional de los pacientes a los 3 meses del evento con la escala modificada de Rankin (mRS). Se determinaron, por un lado, las asociaciones estadísticas entre la evolución funcional y las características tanto de las HSB como de los datos clínicos, y por otro, entre los datos clínicos y las HSB.

### ESTUDIO 2:

Se trata de un estudio observacional transversal con una cohorte extensa de sujetos con antecedente reciente de II a los que se realizó una RM tras el evento. La cohorte se constituyó a partir de dos bases de datos, una con pacientes del Hospital del Mar (BASICMAR) y otra procedente de la base de datos de un estudio multicéntrico previo de pacientes con antecedentes de ictus (estudio HERO - *Intracerebral Hemorrhage Due to Oral Anticoagulants: Prediction of the Risk by Magnetic Resonance* - en que se evaluaron predictores de hemorragia intracraneal por resonancia magnética en pacientes candidatos a tratamiento anticoagulante oral)<sup>37</sup>. Se analizaron visualmente las HSB teniendo en cuenta todo su espectro topográfico, tanto supra como infratentorial, y se determinaron las asociaciones estadísticas entre los patrones regionales de las HSB y los perfiles clínicos en relación a los FRV.



**FIGURA 5.** Esquema del diseño de los estudios. Abreviaturas: **HSB** = hiperintensidades de sustancia blanca; **HSB-PV** = HSB periventriculares; **HSB-SC** = HSB subcorticales; **HSB-GB** = HSB en región de ganglios basales; **HSB-T** = HSB en tronco; mRS = escala de Rankin modificada.

---

#### 4.1 Brainstem leukoaraiosis independently predicts poor outcome after ischemic stroke.

Giralt-Steinhauer E, Medrano S, Soriano-Tárraga C, Mola-Caminal M, Rasal R, Cuadrado-Godia E, Rodríguez-Campello A, Ois A, Capellades J, Jimenez-Conde J, Roquer J.

Eur J Neurol. 2018 Aug;25(8):1086-1092. doi: 10.1111/ene.13659. Epub 2018 May 10. PMID: 29660221.

---

doi: 10.1111/ene.13659. Epub 2018 May 10. PMID: 29660221. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29660221/>

---

doi: 10.1111/ene.13659. Epub 2018 May 10. PMID: 29660221. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29660221/>



---

doi: 10.1111/ene.13659. Epub 2018 May 10. PMID: 29660221. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29660221/>

---

doi: 10.1111/ene.13659. Epub 2018 May 10. PMID: 29660221. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29660221/>

---

doi: 10.1111/ene.13659. Epub 2018 May 10. PMID: 29660221. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29660221/>

---

doi: 10.1111/ene.13659. Epub 2018 May 10. PMID: 29660221. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29660221/>

---

doi: 10.1111/ene.13659. Epub 2018 May 10. PMID: 29660221. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29660221/>

---

## 4.2 Risk factors analysis according to regional distribution of white matter hyperintensities in a stroke cohort.

Medrano-Martorell S, Capellades J, Jiménez-Conde J, González-Ortiz S, Vilas-González M, Rodríguez-Campello A, Ois Á, Cuadrado-Godia E, Avellaneda C, Fernández I, Merino-Peña E, Roquer J, Martí-Fàbregas J, Giralt-Steinhauer E.

Eur Radiol. 2021 Jun 11. doi: 10.1007/s00330-021-08106-2. Epub ahead of print. PMID: 34117555.



doi: 10.1007/s00330-021-08106-2. PMID: 34117555. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34117555/>

---

doi: 10.1007/s00330-021-08106-2. PMID: 34117555. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34117555/>





doi: 10.1007/s00330-021-08106-2. PMID: 34117555. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34117555/>

---

doi: 10.1007/s00330-021-08106-2. PMID: 34117555. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34117555/>



doi: 10.1007/s00330-021-08106-2. PMID: 34117555. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34117555/>

---

doi: 10.1007/s00330-021-08106-2. PMID: 34117555. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34117555/>



doi: 10.1007/s00330-021-08106-2. PMID: 34117555. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34117555/>

---

doi: 10.1007/s00330-021-08106-2. PMID: 34117555. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34117555/>



doi: 10.1007/s00330-021-08106-2. PMID: 34117555. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34117555/>

---

## 5. Resumen global de resultados

En el primer trabajo, en que uno de los objetivos principales fue determinar los factores predictores independientes de mal pronóstico funcional a los 3 meses del ictus, en el análisis multivariado las puntuaciones más altas mRS (3-6) se observaron en los individuos que presentaban valores más altos de NIHSS score ( $p < 0.001$ ) y en los pacientes con HSB-T ( $p = 0.034$ ). No se demostró esta relación en los pacientes con mayor volumen de HSB supratentoriales. Sin embargo, los pacientes con HSB-T tenían un valor de Log<sub>S</sub> del volumen de HSB supratentoriales significativamente mayor ( $p < 0.001$ ).

La presencia de HSB-T se observó en porcentajes similares en las dos cohortes (18 y 16 %). En los dos estudios se determinó que este patrón se asociaba independientemente a mayor edad y dislipemia ( $p < 0.001$  /  $p = 0.018$  y  $p = 0.004$  y  $p = 0.022$ , respectivamente). En el primer estudio, también se demostró esa asociación con la AGV ( $p = 0.008$ ).

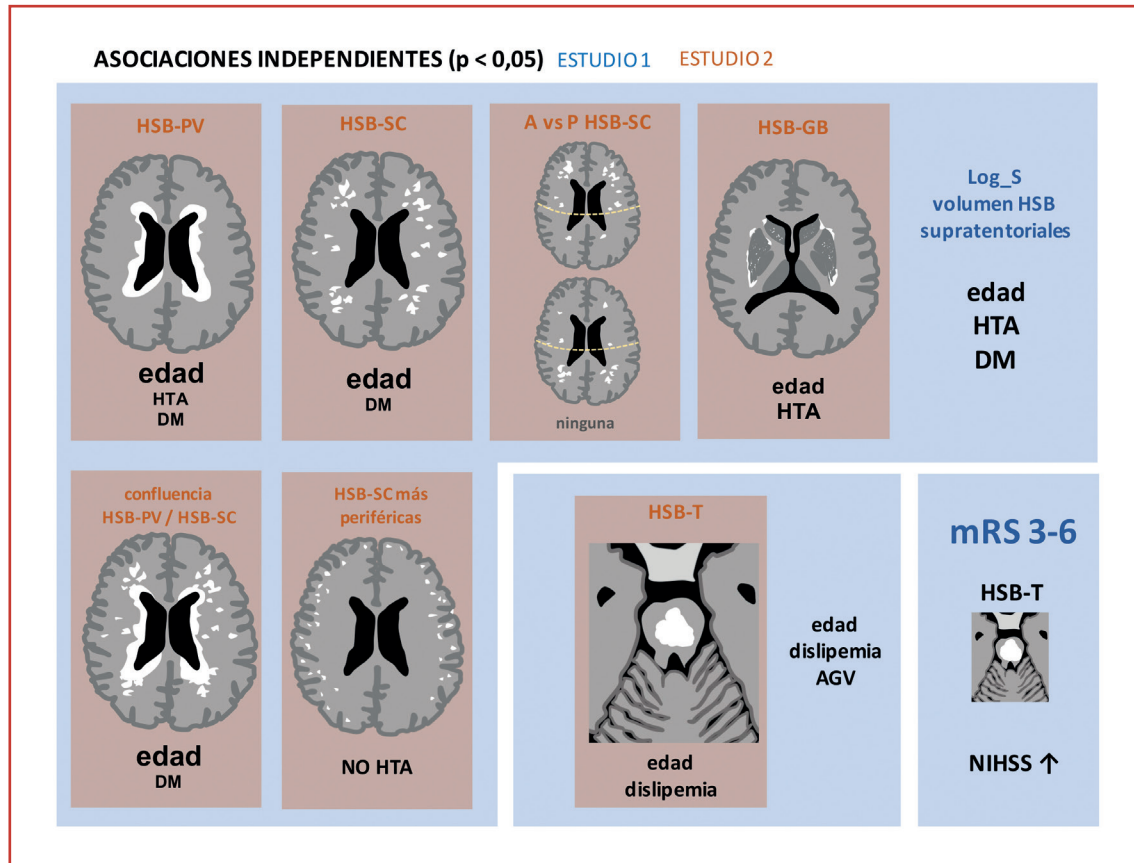
Tanto en el primero como en el segundo estudio se observó que existía mayor carga lesional supratentorial en pacientes mayores, con HTA y DM, habiéndose evaluado respectivamente mediante un método volumétrico y un método visual ( $p < 0.05$ ). Sin embargo, tras el análisis multivariado, en el segundo estudio la HTA únicamente mostraba una asociación independiente con las HSB-PV ( $p = 0.001$ ) y la DM tanto con las HSB-PV ( $p = 0.001$ ) como con las HSB-SC ( $p = 0.017$ ); además los pacientes que mostraban una asociación independiente a la confluencia de HSB-PV y de HSB-SC, signo indirecto de mayor carga lesional, fueron los diabéticos ( $p = 0.024$ ).

La caracterización topográfica de las HSB en el segundo estudio también permitió determinar que los pacientes de mayor edad se relacionaban con todos los patrones regionales ( $p < 0.05$ ) menos con el de las HSB-SC más periféricas ( $p = 0.356$ ); curiosamente, este último patrón mostró una relación inversa con la HTA (OR 0,34,  $p = 0.003$ ). La aparición de HSB-GB fue característica de HTA ( $p = 0.012$ ). Finalmente, no se observó que el predominio anterior o posterior de la distribución de las HSB supratentoriales se asociara con ninguno de los FRV estudiados.



Por último, el test de Wald ponderó que, dentro de los FRV relacionados independientemente con cada patrón de HSB, la edad contribuía con especial protagonismo en las distribuciones en la SB supratentorial frente al resto de factores, y en menor grado, en el patrón de HSB-T, en que la dislipemia tenía una participación solo ligeramente inferior. Sin embargo, la HTA mostraba discreta mayor participación que la edad en el patrón de las HSB-GB.

En la FIGURA 6 se resumen los principales resultados (FIGURA 6).



**FIGURA 6.** Asociaciones independientes de ambos estudios. Abreviaturas: **HSB** = hiperintensidades de sustancia blanca; **HSB-PV** = HSB periventriculares; **HSB-SC** = HSB subcorticales; **HSB-GB** = HSB en región de ganglios basales; **HSB-T** = HSB en tronco; **A vs P** = predominio anterior o posterior; **HTA** = hipertensión arterial; **DM** = diabetes mellitus; **AGV** = arteriopatía ateromatosa de grandes vasos; **mRS** = escala de Rankin modificada; **NIHSS**: National Institute of Health Stroke Scale.

---

## 6. Resumen global de la discusión

Los resultados obtenidos en este trabajo de tesis han aportado respuestas a los objetivos planteados. Por un lado, se ha demostrado que en las cohortes estudiadas de pacientes con antecedente de II existen topografías de distribución de HSB específicas de determinados fenotipos de riesgo vascular y, por el otro, que al menos la presencia de HSB-T es un factor predictor independiente de mal pronóstico funcional tras el evento.

Tanto en el primer trabajo, en que se utilizó un abordaje de análisis mixto de la afectación de la SB (mediante volumetría a nivel supratentorial y visualmente en tronco), como en el segundo estudio, que se basó en un método enteramente visual, se comprobó que la edad, la HTA y la DM se asociaban a mayor carga de HSB-supratentoriales. No hay duda de que la presencia de HSB es un marcador de EPV intrínseco del envejecimiento<sup>39-43</sup> y que la HTA está fuertemente asociada con la enfermedad<sup>23,42,43,53</sup>, sin embargo, aunque son conocidos los efectos microangiopáticos de la DM<sup>58,59</sup>, siguen siendo contradictorias las asociaciones descritas con este FRV y el mecanismo fisiopatológico sigue sin aclararse.<sup>60-63</sup>

Nuestro análisis multivariado de la valoración regional supratentorial determinó que una mayor afectación periventricular se asociaba independientemente con HTA y DM, y que la distribución subcortical se relacionaba con DM. A este respecto, nuestros resultados son, en parte, concordantes con los descritos en la literatura, dado que la HTA, tanto sistólica como diastólica, ha sido relacionada especialmente con HSB-PV<sup>156</sup> y, recientemente, un metaanálisis de hallazgos genéticos en relación a las HSB apoya esta asociación<sup>99</sup>. Por otro lado, aunque hay autores que demuestran una asociación significativa entre niveles elevados de hemoglobina glicosilada en pacientes diabéticos y ambas distribuciones<sup>164</sup>, no se han reportado resultados concordantes respecto a la topografía más claramente relacionada con la DM.<sup>60-63</sup>

En nuestro método de evaluación, dentro de la afectación de SB supratentorial definimos la confluencia entre HSB-PV y HSB-SC como un patrón diferenciado, indicador indirecto de enfermedad avanzada. El único FRV que demostró una asociación significativa fue la DM.

---

Este resultado es de valor incierto dada la escasa evidencia descrita, no obstante, puede indicar que en pacientes con alta carga lesional puede haber mayor superposición de FRV y que la DM puede estar actuando de forma sinérgica.

En el análisis visual, también hemos distinguido la distribución de las HSB-SC más periféricas como un patrón diferenciado. Aunque ésta ha sido la topografía menos frecuente en nuestra cohorte (5%), hemos demostrado que existe una asociación estadística inversa significativa con la HTA y que, en esta topografía, la edad no es un factor relacionado. Este resultado, por un lado, refuerza la asociación entre la preferencia periventricular y la HTA y, por otro, apoya que, efectivamente, representa un patrón diferenciado al resto de SB subcortical y que posiblemente esté en relación con mecanismos de EPV diferentes a los relacionados con los FRV típicos. Este tipo de lesiones han sido descritas en pacientes migrañosos, especialmente en lóbulos frontales<sup>163,165</sup>; serían necesarios subanálisis específicos de esta presentación de HSB para ampliar la evidencia sobre los fenotipos clínicos asociados.

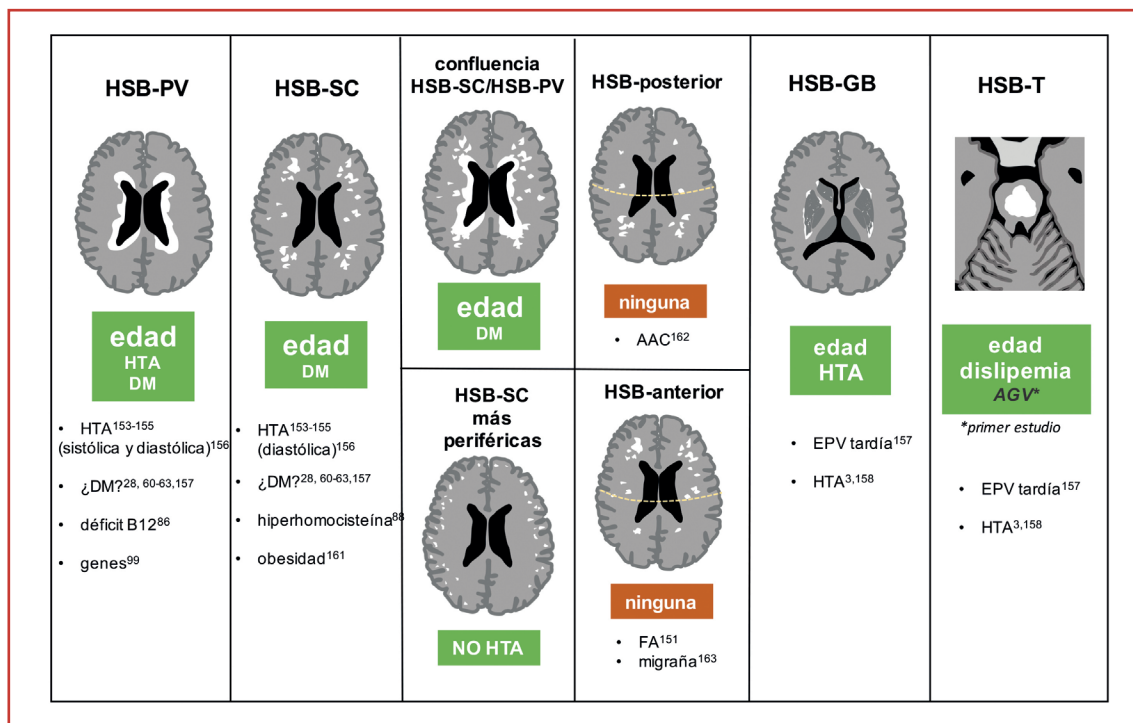
Aunque también analizamos la distribución supratentorial preferente en el plano antero-posterior, no hemos hallado asociaciones significativas en este sentido. La evidencia también es escasa, pero cabe destacar que, dentro de la EPV, se ha descrito que la presencia de HSB predominantemente posteriores se relaciona más con AAC que con HTA<sup>162</sup> y que, por otro lado, el predominio anterior se describe en pacientes con FA<sup>151</sup> y con migrañas.<sup>163</sup>

La afectación ganglionar y de tronco han sido tradicionalmente identificadas como una manifestación tardía de la EPV relacionada con los FRV clásicos<sup>157</sup>, sobretodo con la HTA<sup>3,158</sup>. En nuestro estudio, las dos localizaciones se relacionaron con el envejecimiento, en la segunda cohorte las HSB-GB se asociaron con la HTA y, en la primera cohorte se demostró un mayor volumen de HSB supratentorial en los pacientes que presentaban afectación en el tronco, hallazgo que, indirectamente, sugiere su asociación con una enfermedad más evolucionada.

Específicamente, en cuanto a la valoración de las HSB-T, nuestro estudio muestra asociaciones relevantes. Para empezar, en nuestra primera cohorte encontramos una asociación independiente con la dislipemia y la AGV, además de con el envejecimiento, resultado que replicamos con la dislipemia y la edad en nuestra segunda cohorte de casi el doble de pacientes. Aunque en el análisis bivariado del segundo estudio también encontramos asociación con la HTA, esta no se mostró independiente tras el análisis multivariado. En nuestra búsqueda bibliográfica no hemos hallado evidencia reportada sobre la asociación entre la dislipemia y la presencia de HSB-T. Aunque desconocemos el mecanismo fisiopatológico, esta afectación podría estar en relación con fenómenos hipóxico-isquémicos

hemodinámicos y ser un marcador de arteriopatía periférica, dada la fuerte asociación entre la dislipemia y la enfermedad vascular extracraneal<sup>166</sup>. Sin embargo, la fisiopatología y la biología exactas de cómo afecta la dislipemia a la SB, ya sea supratentorial o en el tronco del encéfalo, no está clara. Hay datos contradictorios sobre la asociación entre dislipemia e HSB.<sup>41-43, 65, 73-75</sup>

En la FIGURA 7 se muestran las principales asociaciones halladas en nuestro estudio y se resumen algunas de las descritas en la bibliografía.



**FIGURA 7.** Asociaciones halladas en la tesis y en la bibliografía. Abreviaciones: **HSB** = hiperintensidades de sustancia blanca; **HSB-PV** = HSB periventriculares; **HSB-SC** = HSB subcorticales; **HSB-GB** = HSB en región de ganglios basales; **HSB-T** = HSB en tronco; **HTA** = hipertensión arterial; **DM** = diabetes mellitus; **AAC** = angiopatía amiloide cerebral; **FA** = fibrilación auricular; **EPV** = enfermedad de pequeño vaso; **AGV** = arteriopatía de gran vaso

Uno de los objetivos del primer estudio fue determinar el pronóstico funcional tras el ictus, con especial interés en la implicación pronóstica de las HSB. Para ello, se revisó la capacidad funcional tras el ictus de cada paciente registrando en la base de datos el valor de la escala mRS a los 90 días del evento. Se dicotomizó el pronóstico en dos categorías de pronóstico, bueno (mRS 0-2) o malo (mRS 3-6), y se calcularon las asociaciones dependientes e independientes entre las variables clínicas (edad, sexo, FRV, NIHSS en el momento agudo, terapias de reperfusión) y de imagen (Log\_S del volumen de HSB supratentoriales y presencia o ausencia de HSB-T) con la categoría de mRS a los 3 meses. Aunque se observó significación dependiente en relación a la edad, FA, mayor puntuación del NIHSS, el haber recibido tratamiento de reperfusión, un mayor volumen de HSB, así como la presencia de

---

HSB-T, tras el estudio de regresión, únicamente unas mayores puntuaciones de NIHSS y la presencia de HSB-T mostraron una asociación independiente con un peor pronóstico. Está demostrado que mayores volúmenes de HSB supratentoriales se asocian significativamente con un resultado funcional deficiente en pacientes con ictus isquémico<sup>117-119</sup>. Por el contrario, muy pocos estudios demuestran una relación directa de las HSB-T con un mayor déficit funcional, aunque se han informado resultados similares a los nuestros<sup>167</sup>. Esta escasa evidencia científica posiblemente refleja la dificultad que en muchas ocasiones representa la evaluación de las HSB-T que, frecuentemente, son sutiles y difíciles de calibrar, especialmente mediante métodos automatizados. Comprender la fisiopatología de la contribución de las HSB en el pronóstico funcional de los pacientes con ictus permanece poco entendido<sup>168</sup>. Se ha planteado la hipótesis de que el daño de la SB afecta a la plasticidad cerebral y la capacidad de compensar el daño isquémico, en parte debido a la interrupción de los tractos axonales que compromete la integridad de la red neuronal<sup>169</sup>. Las técnicas de neuroimagen pueden tener un papel fundamental para una mejor comprensión de esta patología gracias al desarrollo de técnicas avanzadas, que permiten evaluar la conectividad y la integridad a nivel molecular, y prestando también atención a estas distribuciones menos comunes y poco estudiadas como la del tronco.

El abordaje metodológico para el análisis de las HSB en imágenes de RM fue diferente entre los dos estudios.

En primer lugar, en la cohorte de los pacientes del Hospital del Mar se determinó el volumen de las HSB supratentoriales mediante un método semiautomatizado de acceso libre (*MRicro software*, [www.mricro.com](http://www.mricro.com)), previamente validado<sup>170,171</sup>, incluyendo también las de la región ganglionar y tratando de excluir las hiperintensidades correspondientes a infartos agudos o antiguos. Los evaluadores del volumen mostraron una correlación inter-observador con un *Kappa* marginal libre >0.90.

Para idear el método de evaluación visual regional de las HSB se revisaron algunas de las escalas cualitativas o semicuantitativas que habían sido previamente validadas<sup>143,145</sup> y se definió un nuevo método que incluyera, en la medida de lo posible, gran parte del espectro de topografías supra e infratentoriales pero que fuera simple y fácil de aplicar y que tuviera más carácter cualitativo que cuantitativo. Para la evaluación de la distribución y carga supratentorial se utilizó la escala de Fazekas<sup>144</sup> por ser el método más extendido, pero se añadieron el patrón de confluencia periventricular-subcortical, el patrón de las HSB-SC más periféricas, y, fijándonos en las escalas de Van Swieten<sup>146</sup>, de Charidimou<sup>3</sup> y de Mayasi<sup>151</sup>, la evaluación del predominio anterior o posterior. Se evaluaron por separado las hiperintensidades de la región ganglionar, que ya habían incluido las escalas de Scheltens<sup>148</sup>,

Wahlund<sup>44</sup>, Charidimou<sup>3</sup> y Mayasi<sup>151</sup>, y las del tronco, inspirándonos en los métodos de Scheltens<sup>148</sup> y Wahlund<sup>44</sup> (TABLA 5). Para revisar las especificaciones de los criterios de evaluación visual ver el ANEXO 2.

**TABLA 5.** Escalas revisadas para definir el método de evaluación propio.

Autores	HSB-PV	HSB-SC	HSB-GB	HSB-T	HSB-regional supratentorial	Simplicidad
Fazekas (1987) <sup>144</sup>	•	•				++
Van Swieten (1990) <sup>146</sup>	•				• (ant/post)	+++
Scheltens (1993) <sup>148</sup>	•	•	•	•	• (lóbulos +)	+
Wahlund (2001) <sup>44</sup>		•	•	•	• (lóbulos)	++
Charidimou (2016) <sup>3</sup>	•	•	•		• (ant/post)	+++
Mayasi (2018) <sup>151</sup>	•	•	•		• (ant/post)	+++

Abreviaturas: **HSB** = hiperintensidades de sustancia blanca; **HSB-PV** = HSB periventriculares; **HSB-SC** = HSB subcorticales; **HSB-GB** = HSB en región de ganglios basales; **HSB-T** = HSB en tronco

A pesar de que la variabilidad intra e inter-observador sigue siendo una importante fuente de heterogeneidad<sup>141-143</sup>, en entornos clínicos, el uso de métodos visuales sigue muy extendido.

Para validar nuestro método calculamos los porcentajes de acuerdo y el índice Kappa entre dos neurorradiólogos a partir de la evaluación de 30 estudios. Nuestros resultados mostraron un valor de Kappa que indicaba una concordancia muy buena en la valoración de HSB-PV y HSB-SC (1 y 0.84), buena para las HSB-GB y HSB-T (0.61 y 0.67), y moderada en la valoración de la confluencia de HSB-PV/HSB-SC (0.51), las HSB-SC más periféricas (0.53) y el predominio anterior o posterior de las HSB supratentoriales (0.42). Estos hallazgos reflejan que las escalas visuales son métodos imperfectos que contemplan la subjetividad del observador. No obstante, a diferencia de los métodos automatizados, añaden el valor de la experiencia del radiólogo y permiten no incluir en la evaluación infartos u otro tipo de lesiones difíciles de discriminar por los métodos computacionales. Posiblemente, los métodos visuales no deberían descartarse ya que pueden aportar evidencias científicas desde el entorno clínico, complementarias a los que ofrecen los continuos avances en la técnica de imagen.

Este trabajo de tesis tiene limitaciones, pero también fortalezas que hay que destacar.

En cuanto a las limitaciones, en el primer estudio, en que se obtuvieron los datos clínicos y de imagen de una cohorte de pacientes a partir de la base de datos prospectiva de pacientes con ictus del Hospital del Mar, pudo haber un sesgo en selección ya que, posiblemente los pacientes más graves, los que tenían contraindicación para realizarse RM y los que

---

tuvieron una evolución fatal antes de los 3 primeros meses no se incluyeron en la evaluación. En cuanto a la cohorte del segundo estudio, aunque incluyó más de 600 pacientes, esta se configuró con dos sub-cohortes procedentes de dos bases de datos distintas, una prospectiva de pacientes con ictus del Hospital del Mar, y la otra de un estudio multicéntrico en que los datos clínicos y las RM procedían de diferentes instituciones y equipos. Esta probable fuente de heterogeneidad de los datos es una limitación a tener en cuenta en el análisis.

Otra limitación en cuanto al método de evaluación de la imagen sería que en ninguno de los dos estudios se registró en la base de datos la localización o extensión ni del infarto reciente ni de los antiguos (si el paciente tenía el antecedente). Si bien en la evaluación volumétrica y visual se intentaron excluir tanto los infartos recientes (contrastando la señal en FLAIR con la señal en difusión) como los antiguos (basándonos en las características semiológicas de las lesiones), no se puede descartar que, en cierta medida, algunos de los infartos sin brillo en difusión pudieran haber sido interpretados como HSB. A este respecto, tampoco se tuvo en cuenta la posibilidad de que eventuales degeneraciones wallerianas de infartos antiguos pudieran clasificarse erróneamente como HSB, a pesar de que si la imagen lo sugería se intentaban excluir.

En cuanto a las fortalezas, este trabajo de investigación contó con dos muestras bien dimensionadas y con poblaciones bastante similares en cuanto a su perfil clínico, por lo que los resultados obtenidos en cada uno se complementan y fortalecen estadísticamente. Por otro lado, en ambos estudios, los evaluadores de las imágenes de RM fueron ciegos al fenotipo clínico y, en el caso del primer estudio, al pronóstico funcional de los pacientes. En cuanto a los métodos de evaluación de las HSB, en el primer estudio se utilizó un método de volumetría semiautomatizado validado previamente y la correlación interclase fue excelente, y en el segundo estudio, para la evaluación de las distribuciones topográficas de las HSB, se diseñó un método visual de abordaje práctico, asimismo con una concordancia de moderada a muy buena, que nos permitió aportar resultados relevantes en esta línea de investigación desde el ámbito clínico, sin los inconvenientes que presentan los métodos volumétricos, especialmente para la sensibilidad de HSB en localizaciones subtentoriales o en la región ganglionar, así como para distinguir semiológicamente infartos crónicos de HSB y excluirlos del análisis.

De acuerdo con los resultados obtenidos en este trabajo de tesis, teniendo en cuenta todas las consideraciones y salvedades previamente expuestas, se refuerza la idea de que, en el estudio sobre la fisiopatología y la repercusión funcional de las HSB, es relevante el análisis del espectro regional de las HSB. Por un lado, sugiere mecanismos fisiopatológicos distintos influidos por el fenotipo de riesgo vascular y, por otro lado, en los pacientes con antecedente de II, condiciona en parte su pronóstico funcional.

---

A partir de estas evidencias, se pueden diseñar futuros estudios que profundicen en la caracterización de las HSB, tanto en pacientes con ictus como en otros escenarios clínicos o preclínicos, destinados tanto a conocer detalles sobre la etiopatogenia como para plantear estrategias de prevención en la evolución de la EPV intracraneal, en que, en función de la distribución de los hallazgos en la SB, pueda resultar beneficioso el control específico de determinados FRV.



---

## 7. Conclusiones

- Diferentes perfiles de FRV se relacionan específicamente con algunos patrones de distribución topográfica de HSB de manera significativa.
- En los pacientes con HSB-T (18% y 16 % de la primera y segunda cohortes, respectivamente) existe una asociación independiente con la dislipemia; en la literatura no hemos encontrado evidencia previa sobre este resultado.
- La presencia de HSB-T es un predictor independiente de riesgo de dependencia o de muerte a los 3 meses del evento isquémico.
- El análisis topográfico de las HSB mediante métodos cualitativos sigue siendo una herramienta útil en el campo de la investigación de la EPV cerebral, complementario a los métodos avanzados.

---

## 8. Líneas de futuro

Los resultados y conclusiones de este trabajo nos brindan la oportunidad de seguir profundizando en el conocimiento de la fisiopatología de las HSB. Se pueden plantear varias líneas de investigación:

- 1. Validación del método visual utilizado para el estudio topográfico de las HSB en pacientes deterioro cognitivo con FRV sin antecedente de ictus:** El objetivo sería describir asociaciones entre perfiles clínicos concretos con los diferentes patrones de distribución y comprobar si en esta cohorte se replican las asociaciones con los FRV descritas.
- 2. Estudio caso-control para la evaluación por RM de la SBAN mediante DTI y/o radiómica en sujetos dislipémicos (con y sin tratamiento) así como en controles:** El objetivo sería determinar si se observan cambios significativos en las fibras del tronco o en otra localización antes de que aparezcan las HSB (se podría plantear hacer un estudio multicéntrico en el marco de la pre-clínica, a partir de la base de datos de los servicios de salud laboral de varios centros).
- 3. Estudios de asociación de las HSB y los FRV mediante métodos de IA de *deep-learning* o *machine-learning*:** La pretensión sería identificar patrones de imagen diferenciales y comprobar si se asemejan a los definidos visualmente.

---

## 9. Bibliografía

1. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-38.
2. de Leeuw FE, Richard F, de Groot JC, et al. Interaction between hypertension, apoE, and cerebral white matter lesions. *Stroke*. 2004;35(5):1057-60.
3. Charidimou A, Boulouis G, Haley K, et al. White matter hyperintensity patterns in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. *Neurology*. 2016;86(6):505-11.
4. Dufouil C, de Kersaint-Gilly A, Besançon V, et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort. *Neurology*. 2001;56(7):921-6.
5. Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, et al. Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: a prospective cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2006;15(2):57-63.
6. Debette S, Beiser A, Decarli C, et al. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: The framingham offspring study. *Stroke*. 2010;41(4):600-606.
7. Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, et al. Magnetic resonance imaging signal hyperintensities in the deep and subcortical white matter. A comparative study between stroke patients and normal volunteers. *Arch Neurol*. 1992;49(8):825-827.
8. Boyle PA, Yu L, Fleischman DA, et al. White matter hyperintensities, incident mild cognitive impairment, and cognitive decline in old age. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016;3(10):791-800.
9. Dufouil C, Godin O, Chalmers J, et al. Severe cerebral white matter hyperintensities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history. *Stroke*. 2009;40(6):2219-21.

- 
10. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-Araiosis. *Archives of Neurology*. 1987;44(1):21-23.
  11. Medrano Martorell S, Cuadrado Blázquez M, García Figueredo D, González Ortiz S, Capellades Font J. Imágenes puntiformes hiperintensas en la sustancia blanca: una aproximación diagnóstica [Hyperintense punctiform images in the white matter: a diagnostic approach]. *Radiología*. 2012;54(4):321-35.
  12. Maniega SM, Valdés Hernández MC, Clayden JD, et al. White matter hyperintensities and normal-appearing white matter integrity in the aging brain. *Neurobiol Aging*. 2015;36(2):909-18.
  13. Bastin ME, Clayden JD, Pattie A, Gerrish IF, Wardlaw JM, Deary IJ. Diffusion tensor and magnetization transfer MRI measurements of periventricular white matter hyperintensities in old age. *Neurobiol Aging*. 2009;30(1):125-36.
  14. Bretzner M, Bonkhoff AK, Schirmer MD, et al. MRI Radiomic Signature of White Matter Hyperintensities Is Associated With Clinical Phenotypes. *Front Neurosci*. 2021;15:691244.
  15. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666.
  16. Grinberg LT, Thal DR. Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathol*. 2010;119(3):277-90.
  17. Knottnerus IL, Ten Cate H, Lodder J, Kessels F, van Oostenbrugge RJ. Endothelial dysfunction in lacunar stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(5):519-26.
  18. Stevenson SF, Doubal FN, Shuler K, Wardlaw JM. A systematic review of dynamic cerebral and peripheral endothelial function in lacunar stroke versus controls. *Stroke*. 2010;41(6):e434-42.
  19. Duering M, Csanadi E, Gesierich B, et al. Incident lacunes preferentially localize to the edge of white matter hyperintensities: insights into the pathophysiology of cerebral small vessel disease. *Brain*. 2013;136(Pt 9):2717-26.
  20. Erro ME, Gállego J, Herrera M, Bermejo B. Isolated pontine infarcts: etiopathogenic mechanisms. *Eur J Neurol*. 2005;12(12):984-8.
  21. Schaller B. Physiology of cerebral venous blood flow: from experimental data in animals to normal function in humans. *Brain Res Brain Res Rev*. 2004;46(3):243-60.

- 
22. Brown WR, Moody DM, Challa VR, Thore CR, Anstrom JA Venous collagenosis and arteriolar tortuosity in leukoaraiosis. *J Neurol Sci.* 2002;203-204:159-63.
  23. Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke.* 1997;28(3):652-9.
  24. Pantoni L, Garcia JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report. A review. *Stroke.* 1995;26(7):1293-301.
  25. Wardlaw JM, Valdés Hernández MC, Muñoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(6):001140.
  26. Sarbu N, Shih RY, Jones RV, Horkayne-Szakaly I, Oleaga L, Smirniotopoulos JG. White Matter Diseases with Radiologic-Pathologic Correlation. *Radiographics.* 2016;36(5):1426-47.
  27. Li Q, Yang Y, Reis C, et al. Cerebral Small Vessel Disease. *Cell Transplant.* 2018;27(12):1711-22.
  28. Giese AK, Schirmer MD, Dalca AV, et al. White matter hyperintensity burden in acute stroke patients differs by ischemic stroke subtype. *Neurology.* 2020;95(1):e79-e88.
  29. Kwee RM, Kwee TC. Virchow-Robin spaces at MR imaging. *Radiographics.* 2007;27(4):1071-86.
  30. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke Vasc Neurol.* 2016;1(3):83-92.
  31. Wardlaw JM, Doubal F, Armitage P, et al. Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction. *Ann Neurol.* 2009;65(2):194-202.
  32. Weller RO, Djuanda E, Yow HY, Carare RO. Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurological disease. *Acta Neuropathol.* 2009;117(1):1-14.
  33. Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. *J Neurosci.* 2013;33(46):18190-9.
  34. Raman MR, Kantarci K, Murray ME, Jack CR, Jr., Vemuri P. Imaging markers of cerebrovascular pathologies: Pathophysiology, clinical presentation, and risk factors. *Alzheimers Dement (Amst).* 2016;5:5-14.35.
  35. Yates PA, Villemagne VL, Ellis KA, Desmond PM, Masters CL, Rowe CC. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations. *Front Neurol.* 2014;4:205.

- 
36. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, 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(6):539-47.
  37. Martí-Fàbregas J, Medrano-Martorell S, Merino E, et al. MRI predicts intracranial hemorrhage in patients who receive long-term oral anticoagulation. *Neurology.* 2019;92(21):e2432-43.
  38. Best JG, Ambler G, Wilson D, et al. Development of imaging-based risk scores for prediction of intracranial haemorrhage and ischaemic stroke in patients taking antithrombotic therapy after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies. *Lancet Neurol.* 2021;20(4):294-303.
  39. Fernando MS, Simpson JE, Matthews F, et al. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke.* 2006;37(6):1391-8.
  40. Pantoni L, Garcia JH. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report. A review. *Stroke.* 1995;26(7):1293-301.
  41. Park K, Yasuda N, Toyonaga S, et al. Significant association between leukoaraiosis and metabolic syndrome in healthy subjects. *Neurology.* 2007;69(10):974-8.
  42. Padovani A, Di Piero V, Bragoni M, et al. Correlates of leukoaraiosis and ventricular enlargement on magnetic resonance imaging: a study in normal elderly and cerebrovascular patients. *Eur J Neurol.* 1997;4(1):15-23.
  43. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Hachinski VC, Fox AJ, Barnett HJ. Lack of relationship between leukoaraiosis and carotid artery disease. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Arch Neurol.* 1995;52(1):21-4.
  44. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke.* 2001;32(6):1318-22.
  45. Fisher CM. Lacunar Infarcts - A Review. *Cerebrovasc Dis.* 1991;1(6):311-20.
  46. Hopkins RO, Beck CJ, Burnett DL, Weaver LK, Victoroff J, Bigler ED. Prevalence of white matter hyperintensities in a young healthy population. *J Neuroimaging.* 2006;16(3):243-51.

- 
47. Srikanth V, Beare R, Blizzard L, et al. Cerebral white matter lesions, gait, and the risk of incident falls: a prospective population-based study. *Stroke*. 2009;40(1):175-80.
  48. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996;27(8):1274-82.
  49. 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;39(10):2712-9.
  50. Simoni M, Rothwell PM, Mehta Z. POS03 Validity of CT vs MR brain imaging in studies of risk factors for leukoaraiosis: a systemic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(11):e67-8.
  51. Gottesman RF, Coresh J, Catellier DJ, et al. Blood pressure and white-matter disease progression in a biethnic cohort: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*. 2010;41(1):3-8.
  52. Meadows TA, Bhatt DL, Hirsch AT, et al. Ethnic differences in the prevalence and treatment of cardiovascular risk factors in US outpatients with peripheral arterial disease: insights from the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *Am Heart J*. 2009;158(6):1038-45.
  53. Birns J, Jarosz J, Markus HS, Kalra L. Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in ischaemic subcortical white matter disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(10):1093-8.
  54. Kim JS, Lee S, Suh SW, et al. Association of Low Blood Pressure with White Matter Hyperintensities in Elderly Individuals with Controlled Hypertension. *J Stroke*. 2020;22(1):99-107.
  55. Aribisala BS, Morris Z, Eadie E, et al. Blood pressure, internal carotid artery flow parameters, and age-related white matter hyperintensities. *Hypertension*. 2014;63(5):1011-8.
  56. McNeil CJ, Myint PK, Sandu AL, et al. Increased diastolic blood pressure is associated with MRI biomarkers of dementia-related brain pathology in normative ageing. *Age Ageing*. 2018;47(1):95-100.
  57. Gunstad J, Cohen RA, Tate DF, et al. Blood pressure variability and white matter hyperintensities in older adults with cardiovascular disease. *Blood Press*. 2005;14(6):353-8.

- 
58. Eriksson MI, Summanen P, Gordin D, et al. Cerebral small-vessel disease is associated with the severity of diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e002274.
  59. Woerdeman J, van Duinkerken E, Wattjes MP, et al. Proliferative retinopathy in type 1 diabetes is associated with cerebral microbleeds, which is part of generalized microangiopathy. *Diabetes Care*. 2014;37(4):1165-8.
  60. Giese AK, Schirmer MD, Dalca AV, et al. White matter hyperintensity burden in acute stroke patients differs by ischemic stroke subtype. *Neurology*. 2020;95(1):e79-88.
  61. van Harten B, de Leeuw FE, Weinstein HC, Scheltens P, Biessels GJ. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2539-48.
  62. van Harten B, Oosterman JM, Potter van Loon BJ, Scheltens P, Weinstein HC. Brain lesions on MRI in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Neurol*. 2007;57(2):70-4.
  63. Tamura Y, Araki A. Diabetes mellitus and white matter hyperintensity. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15 Suppl 1:34-42.
  64. Bogousslavsky J, Regli F, Uske A. Leukoencephalopathy in patients with ischemic stroke. *Stroke*. 1987;18(5):896-9.
  65. Anan F, Masaki T, Eto T, et al. Visceral fat accumulation is a significant risk factor for white matter lesions in Japanese type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(5):368-74.
  66. Yaghi S, Elkind MS. Lipids and Cerebrovascular Disease: Research and Practice. *Stroke*. 2015;46(11):3322-8.
  67. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72.
  68. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007;298(3):309-16.



- 
69. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA*. 2001;285(21):2729-35.
  70. Bonaventure A, Kurth T, Pico F, et al. Triglycerides and risk of hemorrhagic stroke vs. ischemic vascular events: The Three-City Study. *Atherosclerosis*. 2010;210(1):243-8.
  71. Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT Jr, Shahar E, Rosamond WD, Cushman M. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke*. 2007;38(10):2718-25.
  72. Zhang X, Patel A, Horibe H, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol*. 2003;32(4):563-72.
  73. Koçer A, Esen Ö, İnce N, Gözke E, Karakaya O, Barutçu İ. Heart failure with low cardiac output and risk of development of lesions in the cerebral white matter. *Eur J Gen Med*. 2005;2(2):56-61.
  74. Jimenez-Conde J, Biffi A, Rahman R, et al. Hyperlipidemia and reduced white matter hyperintensity volume in patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2010;41(3):437-42.
  75. Longstreth WT Jr, Arnold AM, Beauchamp NJ Jr, et al. Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2005;36(1):56-61.
  76. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2008;70(14):1208-14.
  77. Liao D, Cooper L, Cai J, et al. The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender, and cardiovascular disease risk factors: the ARIC Study. *Neuroepidemiology*. 1997;16(3):149-62.
  78. Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A, et al. Stroke risk profile predicts white matter hyperintensity volume: the Framingham Study. *Stroke*. 2004;35(8):1857-61.
  79. Khan U, Porteous L, Hassan A, Markus HS. Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(7):702-6.
  80. Manolio TA, Burke GL, O'Leary DH, et al. Relationships of cerebral MRI findings to ultrasonographic carotid atherosclerosis in older adults : the Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(2):356-65.

- 
81. Ohmine T, Miwa Y, Yao H, et al. Association between arterial stiffness and cerebral white matter lesions in community-dwelling elderly subjects. *Hypertens Res.* 2008;31(1):75-81.
  82. Ikram MA, van Oijen M, de Jong FJ, et al. Unrecognized myocardial infarction in relation to risk of dementia and cerebral small vessel disease. *Stroke.* 2008;39(5):1421-6.
  83. Wiggins ME, Jones J, Tanner JJ, et al. Pilot Investigation: Older Adults With Atrial Fibrillation Demonstrate Greater Brain Leukoaraiosis in Infracortical and Deep Regions Relative to Non-Atrial Fibrillation Peers. *Front Aging Neurosci.* 2020;12:271.
  84. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, et al. Atrial fibrillation and the risk of cerebral white matter lesions. *Neurology.* 2000;54(9):1795-801.
  85. de Lau LM, Smith AD, Refsum H, Johnston C, Breteler MM. Plasma vitamin B12 status and cerebral white-matter lesions. *J Neurol Neurosurg.* 2009;80(2):149-57.
  86. Pieters B, Staals J, Knottnerus I, et al. Periventricular white matter lucencies relate to low vitamin B12 levels in patients with small vessel stroke. *Stroke.* 2009;40(5):1623-6.
  87. Huang CW, Chang WN, Lui CC, et al. Impacts of hyper-homocysteinemia and white matter hyper-intensity in Alzheimer's disease patients with normal creatinine: an MRI-based study with longitudinal follow-up. *Curr Alzheimer Res.* 2010;7(6):527-33.
  88. Sachdev P, Parslow R, Salonikas C, et al. Homocysteine and the brain in midadult life: evidence for an increased risk of leukoaraiosis in men. *Arch Neurol.* 2004;61(9):1369-76.
  89. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet.* 2005;366(9497):1640-9.
  90. Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B, et al. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke.* 2003;34(7):1586-92.
  91. Bodenat M, Kuulasmaa K, Wagner A, et al. Measures of abdominal adiposity and the risk of stroke: the MONica Risk, Genetics, Archiving and Monograph (MORGAM) study. *Stroke.* 2011;42(10):2872-7.
  92. Kim KW, Seo H, Kwak MS, Kim D. Visceral obesity is associated with white matter hyperintensity and lacunar infarct. *Int J Obes (Lond).* 2017;41(5):683-8.

- 
93. Yamashiro K, Tanaka R, Tanaka Y, et al. Visceral fat accumulation is associated with cerebral small vessel disease. *Eur J Neurol.* 2014;21(4):667-73.
  94. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol.* 2014;63(4):250-9.
  95. Lin J, Wang D, Lan L, Fan Y. Multiple Factors Involved in the Pathogenesis of White Matter Lesions. *Biomed Res Int.* 2017;2017:9372050.
  96. Yamamoto Y, Craggs L, Baumann M, Kalimo H, Kalaria RN. Review: molecular genetics and pathology of hereditary small vessel diseases of the brain. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011;37(1):94-113.
  97. Turner ST, Jack CR, Fornage M, Mosley TH, Boerwinkle E, de Andrade M. Heritability of leukoaraiosis in hypertensive sibships. *Hypertension.* 2004;43(2):483-7.
  98. Verhaaren BF, Debette S, Bis JC, et al. Multiethnic genome-wide association study of cerebral white matter hyperintensities on MRI. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015;8(2):398-409.
  99. Armstrong NJ, Mather KA, Sargurupremraj M, et al. Common Genetic Variation Indicates Separate Causes for Periventricular and Deep White Matter Hyperintensities. *Stroke.* 2020;51(7):2112-21.
  100. Traylor M, Tozer DJ, Croall ID, et al. Genetic variation in PLEKHG1 is associated with white matter hyperintensities (n = 11,226). *Neurology.* 2019;92(8):e749-57.
  101. Li J, Abedi V, Zand R, Griessenauer CJ. Replication of Top Loci From COL4A1/2 Associated With White Matter Hyperintensity Burden in Patients With Ischemic Stroke. *Stroke.* 2020;51(12):3751-5.
  102. Grueter BE, Schulz UG. Age-related cerebral white matter disease (leukoaraiosis): a review. *Postgrad Med J.* 2012;88(1036):79-87.
  103. Brickman AM, Siedlecki KL, Muraskin J, et al. White matter hyperintensities and cognition: testing the reserve hypothesis. *Neurobiol Aging.* 2011;32(9):1588-98.
  104. Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, et al. Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease--the LADIS Study. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(4):384-91.

- 
105. Teodorczuk A, Firbank MJ, Pantoni L, et al. Relationship between baseline white-matter changes and development of late-life depressive symptoms: 3-year results from the LADIS study. *Psychol Med*. 2010;40(4):603-10.
  106. Khalaf A, Edelman K, Tudorascu D, Andreescu C, Reynolds CF, Aizenstein H. White Matter Hyperintensity Accumulation During Treatment of Late-Life Depression. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(13):3027-35.
  107. Srikanth V, Beare R, Blizzard L, et al. Cerebral white matter lesions, gait, and the risk of incident falls: a prospective population-based study. *Stroke*. 2009;40(1):175-80.
  108. Berger K, Roesler A, Kretzschmar K. The association between white matter lesions, stroke and activities of daily living--the MEMO study on the KORA platform Augsburg. *Gesundheitswesen*. 2005;67 Suppl 1:S172-5.
  109. Ghaznawi R, Geerlings MI, Jaarsma-Coes M, Hendrikse J, de Bresser J. Association of White Matter Hyperintensity Markers on MRI and Long-term Risk of Mortality and Ischemic Stroke: The SMART-MR Study. *Neurology*. 2021;96(17):e2172-83.
  110. O'Sullivan M, Morris RG, Markus HS. Brief cognitive assessment for patients with cerebral small vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(8):1140-5.
  111. Huisa BN, Rosenberg GA. Binswanger's disease: toward a diagnosis agreement and therapeutic approach. *Expert Rev Neurother*. 2014;14(10):1203-13.
  112. Bennett DA, Wilson RS, Gilley DW, Fox JH. Clinical diagnosis of Binswanger's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(11):961-5.
  113. Caplan LR. Binswanger's disease--revisited. *Neurology*. 1995;45(4):626-33.
  114. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013;80(4):844-66
  115. Scheltens Ph, Barkhof F, Leys D, Wolters ECh, Ravid R, Kamphorst W. Histopathologic correlates of white matter changes on MRI in Alzheimer's disease and normal aging. *Neurology*. 1995;45(5):883-8.
  116. Smith EE, Nandigam KRN, Chen Y-W, et al. MRI markers of small vessel disease in lobar and deep hemispheric intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(9):1933-8.

- 
117. Arsava EM, Rahman R, Rosand J, et al. Severity of leukoaraiosis correlates with clinical outcome after ischemic stroke. *Neurology*. 2009;72(16):1403-10.
  118. Henninger N, Lin E, Baker SP, Wakhloo AK, Takhtani D, Moonis M. Leukoaraiosis predicts poor 90-day outcome after acute large cerebral artery occlusion. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(6):525-31.
  119. Ryu WS, Woo SH, Schellingerhout D, et al. Stroke outcomes are worse with larger leukoaraiosis volumes. *Brain*. 2017;140(1):158-70.
  120. Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology*. 1994;44(7):1246-52.
  121. Folsom AR, Yatsuya H, Mosley TH Jr, Psaty BM, Longstreth WT Jr. Risk of intraparenchymal hemorrhage with magnetic resonance imaging-defined leukoaraiosis and brain infarcts. *Ann Neurol*. 2012;71(4):552-9.
  122. Iwamoto T, Kubo H, Takasaki M. Platelet activation in the cerebral circulation in different subtypes of ischemic stroke and Binswanger's disease. *Stroke*. 1995;26(1):52-6.
  123. Tomimoto H, Akiguchi I, Wakita H, Osaki A, Hayashi M, Yamamoto Y. Coagulation activation in patients with Binswanger disease. *Arch Neurol*. 1999;56(9):1104-8.
  124. Hakim AM. Small Vessel Disease. *Front Neurol*. 2019;10:1020.
  125. Bosetti F, Galis ZS, Bynoe MS, et al. "Small Blood Vessels: Big Health Problems?": Scientific Recommendations of the National Institutes of Health Workshop. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(11):e004389.
  126. Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P, Schmidt H, Hartung HP. MRI white matter hyperintensities: three-year follow-up of the Austrian Stroke Prevention Study. *Neurology*. 1999;53(1):132-9.
  127. 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: the Leukoaraiosis and Disability study. *Stroke*. 2008;39(5):1414-20.
  128. Schmidt R, Enzinger C, Ropele S, Schmidt H, Fazekas F. Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Lancet*. 2003;361(9374):2046-8.

- 
129. Schmidt R, Seiler S, Loitfelder M. Longitudinal change of small-vessel disease-related brain abnormalities. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(1):26-39.
130. Black S, Gao F, Bilbao J. Understanding white matter disease: imaging-pathological correlations in vascular cognitive impairment. *Stroke.* 2009;40(3 Suppl):S48-52.
131. Nasrallah IM, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control With Cerebral White Matter Lesions. *JAMA.* 2019;322(6):524-34
132. ten Dam VH, van den Heuvel DM, van Buchem MA, et al. Effect of pravastatin on cerebral infarcts and white matter lesions. *Neurology.* 2005;64(10):1807-9.
133. Ruland S, Gorelick PB. Are cholesterol-lowering medications and antihypertensive agents preventing stroke in ways other than by controlling the risk factor? *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2003;5(1):38-43.
134. Mok VC, Lam WW, Fan YH, et al. Effects of statins on the progression of cerebral white matter lesion: Post hoc analysis of the ROCAS (Regression of Cerebral Artery Stenosis) study. *J Neurol.* 2009;256(5):750-7.
135. DeCarli C, Fletcher E, Ramey V, Harvey D, Jagust WJ. Anatomical mapping of white matter hyperintensities (WMH): exploring the relationships between periventricular WMH, deep WMH, and total WMH burden. *Stroke.* 2005;36(1):50-5.
136. Sachdev P, Wen W. Should we distinguish between periventricular and deep white matter hyperintensities? *Stroke.* 2005;36(11):2342-4.
137. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010;9(7):689-701.
138. Kim KW, Macfall JR, Payne ME. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in the elderly. *Biol Psychiatry.* 2008;64(4):273-80.
139. Fazekas F, Schmidt R, Scheltens P. Pathophysiologic mechanisms in the development of age-related white matter changes of the brain. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1998;9 Suppl 1:2-5.
140. Chen Y, Wang X, Guan L, Wang Y. Role of White Matter Hyperintensities and Related Risk Factors in Vascular Cognitive Impairment: A Review. *Biomolecules.* 2021;11(8):1102.

- 
141. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*. 2001;32(6):1318-22.
  142. Kapeller P, Barber R, Vermeulen RJ, et al. Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging: scale comparison, interrater agreement, and correlations with quantitative measurements. *Stroke*. 2003;34(2):441-5.
  143. Pantoni L, Simoni M, Pracucci G, Schmidt R, Barkhof F, Inzitari D. Visual rating scales for age-related white matter changes (leukoaraiosis): can the heterogeneity be reduced? *Stroke*. 2002;33(12):2827-33.
  144. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*. 1993;43(9):1683-9.
  145. Scheltens P, Erkinjuntti T, Leys D, et al. White matter changes on CT and MRI: an overview of visual rating scales. European Task Force on Age-Related White Matter Changes. *Eur Neurol*. 1998;39(2):80-9.
  146. van Swieten JC, Hijdra A, Koudstaal PJ, van Gijn J. Grading white matter lesions on CT and MRI: a simple scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(12):1080-3.
  147. Blennow K, Wallin A, Uhlemann C, Gottfries CG. White-matter lesions on CT in Alzheimer patients: relation to clinical symptomatology and vascular factors. *Acta Neurol Scand*. 1991;83(3):187-93.
  148. Scheltens P, Barkhof F, Leys D, et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci*. 1993;114(1):7-12.
  149. Ylikoski R, Ylikoski A, Erkinjuntti T, Sulkava R, Raininko R, Tilvis R. White matter changes in healthy elderly persons correlate with attention and speed of mental processing. *Arch Neurol*. 1993;50(8):818-24.
  150. Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, et al. Magnetic resonance abnormalities and cardiovascular disease in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1994;25(2):318-27.
  151. Mayasi Y, Helenius J, Mcmanus DD, et al. Atrial Fibrillation is Associated with Anterior Predominant White Matter Lesions in Patients Presenting with Embolic Stroke HHS Public Access. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(1):6-13.

- 
- 152.** Balakrishnan R, Valdés Hernández M del C, Farrall AJ. Automatic segmentation of white matter hyperintensities from brain magnetic resonance images in the era of deep learning and big data – A systematic review. *Comput Med Imaging Graph.* 2021;88:101867.
- 153.** Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013;12(5):483-97.
- 154.** Shrestha I, Takahashi T, Nomura E, et al. Association between central systolic blood pressure, white matter lesions in cerebral MRI and carotid atherosclerosis. *Hypertens Res.* 2009;32(10):869-74
- 155.** Matsushita K, Kuriyama Y, Nagatsuka K, Nakamura M, Sawada T, Omae T. Periventricular white matter lucency and cerebral blood flow autoregulation in hypertensive patients. *Hypertension.* 1994;23(5):565-8.
- 156.** Wen W, Sachdev PS. Extent and distribution of white matter hyperintensities in stroke patients: the Sydney Stroke Study. *Stroke.* 2004;35(12):2813-9.
- 157.** Zupan M. Pathogenesis of Leukoaraiosis: A Review Microcirculation Revisited - From Molecules to Clinical Practice [Internet]. London; IntechOpen Book Series: 2016 [Consultado 8 de Octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/50936>
- 158.** Hund-Georgiadis M, Ballaschke O, Scheid R, Norris DG, von Cramon DY. Characterization of cerebral microangiopathy using 3 Tesla MRI: correlation with neurological impairment and vascular risk factors. *J Magn Reson Imaging.* 2002;15(1):1-7.
- 159.** Rostrup E, Gouw AA, Vrenken H, et al. The spatial distribution of age-related white matter changes as a function of vascular risk factors--results from the LADIS study. *Neuroimage.* 2012;60(3):1597-607.
- 160.** Veldsman M, Kindalova P, Husain M, Kosmidis I, Nichols TE. Spatial distribution and cognitive impact of cerebrovascular risk-related white matter hyperintensities. *Neuroimage Clin.* 2020;28:102405.
- 161.** Lampe L, Zhang R, Beyer F, et al. Visceral obesity relates to deep white matter hyperintensities via inflammation. *Ann Neurol.* 2019;85(2):194-203.
- 162.** Thanprasertsuk S, Martinez-Ramirez S, Pontes-Neto OM, et al. Posterior white matter disease distribution as a predictor of amyloid angiopathy. *Neurology.* 2014;83(9):794-800.



- 
- 163.** Xie H, Zhang Q, Huo K, et al. Association of white matter hyperintensities with migraine features and prognosis. *BMC Neurol.* 2018;18(1):93.
- 164.** Murray AD, Staff RT, Shenkin SD, Deary IJ, Starr JM, Whalley LJ. Brain white matter hyperintensities: relative importance of vascular risk factors in nondemented elderly people. *Radiology.* 2005;237(1):251-7.
- 165.** Dobrynina LA, Suslina AD, Gubanov M v., et al. White matter hyperintensity in different migraine subtypes. *Sci Rep.* 2021;11(1):10881.
- 166.** Aboyans V, Lacroix P, Criqui MH. Large and small vessels atherosclerosis: similarities and differences. *Prog Cardiovasc Dis.* 2007;50(2):112-25.
- 167.** Mäntylä R, Pohjasvaara T, Vataja R, et al. MRI pontine hyperintensity after supratentorial ischemic stroke relates to poor clinical outcome. *Stroke.* 2000;31(3):695-700.
- 168.** Etherton MR, Wu O, Rost NS. Recent Advances in Leukoaraiosis: White Matter Structural Integrity and Functional Outcomes after Acute Ischemic Stroke. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18(12):123.
- 169.** Grefkes C, Fink GR. Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function. *Lancet Neurol.* 2014;13(2):206-16.
- 170.** Nandigam RN, Chen YW, Gurol ME, Rosand J, Greenberg SM, Smith EE. Validation of intracranial area as a surrogate measure of intracranial volume when using clinical MRI. *J Neuroimaging.* 2007;17(1):74-7.
- 171.** Rost NS, Fitzpatrick K, Biffi A, et al. White matter hyperintensity burden and susceptibility to cerebral ischemia. *Stroke.* 2010;41(12):2807-1.

---

## 10. Anexos

### 10.1 Revisión sobre el abordaje diagnóstico radiológico de las HSB

*Imágenes puntiformes hiperintensas en la sustancia blanca: una aproximación diagnóstica*  
[Hyperintense punctiform images in the white matter: a diagnostic approach].

Medrano Martorell S, Cuadrado Blázquez M, García Figueredo D, González Ortiz S, Capellades Font J. Radiologia. 2012 Jul-Aug;54(4):321-35. Spanish. doi: 10.1016/j.rx.2011.09.015. Epub 2012 Jan 28. PMID: 22284561.

---

doi: 10.1016/j.rx.2011.09.015. Epub 2012 Jan 28. PMID: 22284561. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22284561/>

---

doi: 10.1016/j.rx.2011.09.015. Epub 2012 Jan 28. PMID: 22284561. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22284561/>

---

doi: 10.1016/j.rx.2011.09.015. Epub 2012 Jan 28. PMID: 22284561. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22284561/>

---

doi: 10.1016/j.rx.2011.09.015. Epub 2012 Jan 28. PMID: 22284561. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22284561/>

---

doi: 10.1016/j.rx.2011.09.015. Epub 2012 Jan 28. PMID: 22284561. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22284561/>

---

doi: 10.1016/j.rx.2011.09.015. Epub 2012 Jan 28. PMID: 22284561. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22284561/>



---

doi: 10.1016/j.rx.2011.09.015. Epub 2012 Jan 28. PMID: 22284561. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22284561/>

---

doi: 10.1016/j.rx.2011.09.015. Epub 2012 Jan 28. PMID: 22284561. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22284561/>

---

doi: 10.1016/j.rx.2011.09.015. Epub 2012 Jan 28. PMID: 22284561. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22284561/>

---

doi: 10.1016/j.rx.2011.09.015. Epub 2012 Jan 28. PMID: 22284561. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22284561/>

---

doi: 10.1016/j.rx.2011.09.015. Epub 2012 Jan 28. PMID: 22284561. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22284561/>

---

doi: 10.1016/j.rx.2011.09.015. Epub 2012 Jan 28. PMID: 22284561. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22284561/>

---

doi: 10.1016/j.rx.2011.09.015. Epub 2012 Jan 28. PMID: 22284561. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22284561/>

---

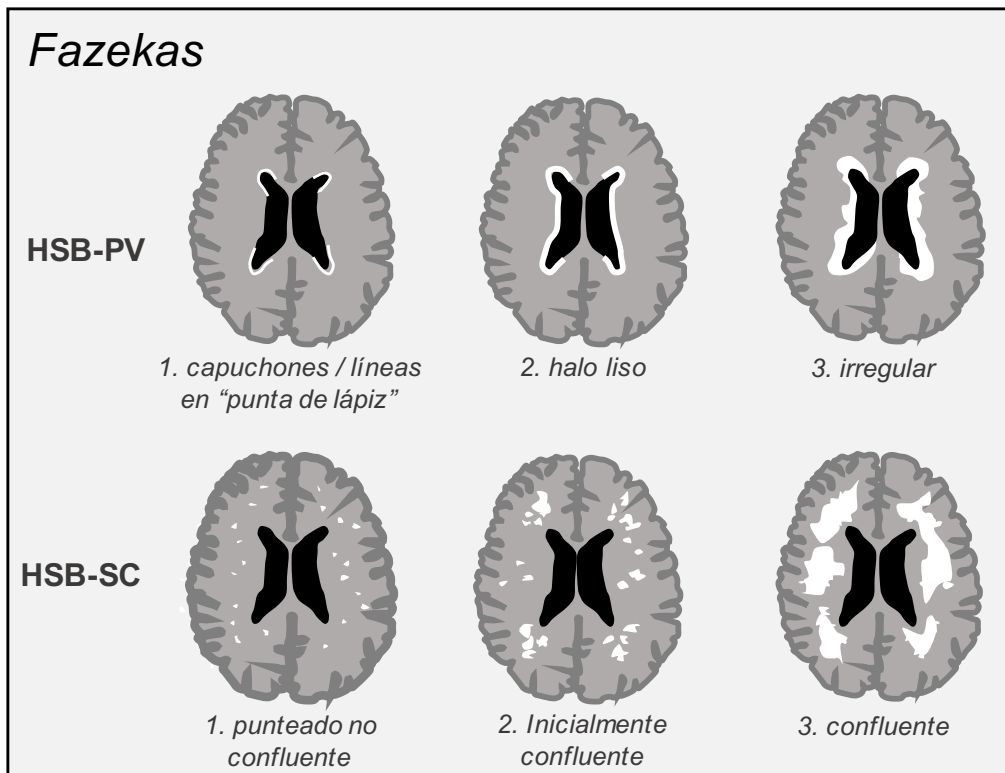
doi: 10.1016/j.rx.2011.09.015. Epub 2012 Jan 28. PMID: 22284561. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22284561/>



---

doi: 10.1016/j.rx.2011.09.015. Epub 2012 Jan 28. PMID: 22284561. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22284561/>

## 10.2 Especificaciones de los criterios de evaluación visual de las hiperintensidades de sustancia blanca



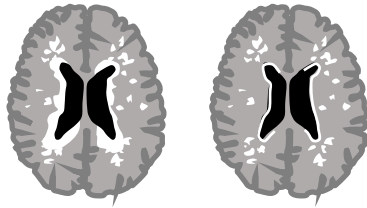
### HSB-PV

0. ausencia
1. Capuchones o líneas en "punta de lápiz" en las astas ventriculares
2. halo liso
3. halo irregular

### HSB-SC

0. ausencia
1. puntos no confluentes
2. puntos inicialmente confluentes
3. áreas confluentes.

### confluencia HSB-SC/HSB-PV



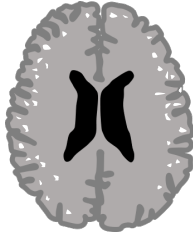
confluente

no confluente

Se valora en el plano axial (y si se corrobora en el coronal, si está disponible).

- sí
- no

### HSB-SC más periféricas



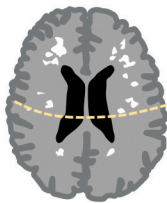
(no más de 1 cm desde el córtex)

Sí / No

Se considera si las HSB se distribuyen aproximadamente a no más de 1 cm desde el margen profundo del córtex y no se observan (o se observan aisladamente) HSB más profundas.

- sí
- no

### predominio anterior o posterior (en relación al surco central)



anterior



posterior



no predominante

En relación al surco central se clasifican en:

- anterior
- posterior
- no predominio

## HSB-GB



sí / no

*Se valora como presente si cumple los siguientes criterios:*

- bilateral
- claramente visibles en FLAIR (> 3 HSB punteadas)
- espacios perivasculares prominentes en T2 (si disponible)
- en cualquier localización (estriado, pálido, tálamo, cápsulas interna/externa)

## HSB-T



sí / no

*Se valora como presente si cumple los siguientes criterios:*

- > 3 HSB punteadas o área hiperintensa sin bordes definidos en FLAIR
- sin hipointensidad en T1
- en mesencéfalo, puentes, y/o bulbo

Abreviaturas: **HSB** = hiperintensidades de sustancia blanca; **HSB-PV** = HSB periventriculares; **HSB-SC** = HSB subcorticales; **HSB-GB** = HSB en región de ganglios basales; **HSB-T** = HSB en tronco



Diseño gráfico y maquetación: [www.twoleftbcn.cat](http://www.twoleftbcn.cat)

**TWOLEFT**  
DISSENY CREATIU 100% BCN



