

Aterosclerosis carotídea y lesiones en la sustancia blanca cerebral: modelo de mediación según el sexo

Carotid atherosclerosis and cerebral white matter lesions: sex-stratified mediation model

Alberto Guevara-Tirado 

Facultad de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

Resumen

Antecedentes: Las lesiones en la sustancia blanca (LSB), asociadas a daño microvascular, se han relacionado con aterosclerosis carotídea, aunque la evidencia es heterogénea. **Objetivo:** Evaluar si vías metabólicas median la asociación entre el número de placas carotídeas y LSB, considerando la moderación por sexo. **Método:** Análisis secundario en 1,904 adultos con resonancia magnética cerebral y ecografía carotídea. Se aplicó un modelo de mediación moderada por sexo con 5,000 remuestreos bootstrap. Se evaluaron como mediadores colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, hemoglobina glucosilada (HbA1c), presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica e índice de masa corporal, ajustando por edad. **Resultados:** Un mayor número de placas carotídeas se asoció con mayor probabilidad de LSB tanto en mujeres ($B = 0.583$; $p < 0.001$) como en hombres ($B = 0.491$; $p < 0.001$). Se identificaron efectos indirectos significativos mediados por HbA1c (mujeres: 0.1206; hombres: 0.0328) y PAS (mujeres: 0.0702; hombres: 0.0354). La interacción placas y sexo fue significativa para LDL y triglicéridos. **Conclusiones:** La asociación entre placas carotídeas y LSB podría estar parcialmente mediada por HbA1c y PAS, con efectos más intensos en mujeres. Se requieren estudios longitudinales para confirmar estos mecanismos y su relevancia clínica.

Palabras clave: Enfermedades de las arterias carótidas. Sustancia blanca. Factores sexuales. Síndrome metabólico. Análisis de mediación.

Abstract

Background: White matter lesions (WML), associated with microvascular damage, have been linked to carotid atherosclerosis, although the evidence remains heterogeneous. **Objective:** To evaluate whether metabolic pathways mediate the association between the number of carotid plaques and WML, considering sex moderation. **Method:** Secondary analysis of 1,904 adults with brain magnetic resonance imaging and carotid ultrasound. A sex-moderated mediation model with 5,000 bootstrap resamples was applied. LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, glycated hemoglobin (HbA1c), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure, and body mass index were evaluated as mediators, adjusting for age. **Results:** A higher number of carotid plaques was associated with greater likelihood of WML in both women ($B = 0.583$; $p < 0.001$) and men ($B = 0.491$; $p < 0.001$). Significant indirect effects were identified mediated by HbA1c (women: 0.1206; men: 0.0328) and SBP (women: 0.0702; men: 0.0354). The plaque and sex interaction was significant for LDL and triglycerides.

Correspondencia:

Alberto Guevara-Tirado
E-mail: albertoguevara1986@gmail.com

Fecha de recepción: 07-09-2025
Fecha de aceptación: 14-10-2025
DOI: 10.24875/RMA.25000041

Disponible en internet: 12-12-2025
Rev Mex Angiol. 2025;53(4):139-147
www.RMAngiologia.com

0377-4740/© 2025 Sociedad Mexicana de Angiología y Cirugía Vascular y Endovascular, A.C. Publicado por Permayer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusions: *The association between carotid plaques and WML may be partially mediated by HbA1c and SBP, with stronger effects in women. Longitudinal studies are required to confirm these mechanisms and their clinical relevance.*

Keywords: *Carotid artery diseases. White matter. Sex factors. Metabolic syndrome. Mediation analysis.*

Introducción

Las lesiones en la sustancia blanca cerebral (LSB) constituyen un marcador crucial de daño microvascular cerebral, reflejando desmielinización y gliosis secundaria a alteración de pequeños vasos, y están asociadas con mayor riesgo de deterioro cognitivo, demencia y accidentes cerebrovasculares incluso en individuos inicialmente asintomáticos¹. La aterosclerosis carotídea, caracterizada por la formación de placas en las arterias carótidas, ha sido vinculada con LSB; sin embargo, la evidencia es heterogénea y la magnitud de esta relación sigue siendo objeto de debate. Algunos trabajos muestran asociación incluso independientemente de la edad y de la hipertensión, mientras que otros no confirman esta relación². Sin embargo, la compleja interacción de la aterosclerosis carotídea y el daño cerebral microvascular involucra múltiples vías fisiopatológicas, en las que los factores metabólicos desempeñan un papel fundamental.

Entre los factores metabólicos, la disglucemia, la dislipidemia y otros marcadores cardiometabólicos han mostrado ser determinantes en la aparición y la gravedad de lesiones en el parénquima cerebral, sugiriendo que la influencia de la aterosclerosis sobre el cerebro puede estar mediada por alteraciones metabólicas sistémicas³. Además, existe evidencia creciente que señala diferencias significativas entre hombres y mujeres en los perfiles de riesgo metabólico y su impacto sobre la salud vascular y cerebral^{4,5}, lo que justifica un análisis estratificado por sexo para comprender mejor estas dinámicas.

El objetivo de esta investigación fue evaluar las vías metabólicas que median la asociación entre el número de placas carotídeas y la presencia de LSB, utilizando un modelo estadístico de mediación con estratificación por sexo. Este enfoque permitirá identificar mecanismos específicos en hombres y mujeres, con el objetivo de aportar conocimiento que contribuya al diseño de estrategias preventivas y terapéuticas diferenciadas, orientadas a reducir el impacto de la enfermedad vascular cerebral en poblaciones con riesgo.

Método

Diseño y población de estudio

Estudio analítico y transversal, desarrollado a partir de una base de datos internacional registrada en el

repositorio Dryad (<https://datadryad.org>), proveniente de un estudio que buscó predecir LSB mediante evaluaciones médicas habituales y algoritmos matemáticos complejos⁶.

Se incluyeron adultos (≥ 18 años) con datos completos de resonancia magnética (RM) cerebral y ecografía carotídea bilateral, además de información metabólica y hemodinámica básica. Se excluyeron registros con imágenes incompletas o de calidad insuficiente, con ausencia de datos en variables clave o con diagnósticos neurológicos mayores previos, como demencia avanzada o accidentes cerebrovasculares recientes, que pudieran interferir en la interpretación de las LSB.

La población final analizada estuvo conformada por 1,904 adultos (988 hombres y 916 mujeres) que, además de la evaluación de atención primaria, contaban con estudios de RM cerebral y ecografía de ambas arterias carótidas.

Los valores faltantes en variables clínicas y bioquímicas se evaluaron previamente; la proporción de datos incompletos fue $< 5\%$ en todas las variables principales. Por ello, se empleó un análisis de casos completos (*listwise deletion*) sin imputación adicional, dado el bajo impacto esperado sobre la potencia estadística y la consistencia de los resultados.

La base de datos original no disponía de información con detalle de régimen, dosis, duración ni adherencia farmacológica; por tanto, las mediciones se consideraron basales.

El presente estudio se elaboró siguiendo las recomendaciones de la guía STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) para asegurar la calidad metodológica y la transparencia en la presentación de resultados.

Variables y mediciones

Se evaluaron variables clínicas, bioquímicas y demográficas dentro de un modelo de mediación moderada. La variable independiente principal fue el número de placas carotídeas, definido como el conteo total de placas ateroscleróticas detectadas mediante ecografía en ambas arterias carótidas, considerado como una medida continua de la carga aterosclerótica subclínica. La ecografía se realizó con equipos LOGIQ S7 Expert (GE Healthcare, Japón) y Aplio 400 (Canon Medical

Systems). Cada arteria carótida se dividió en cuatro segmentos de 15 mm: lado central de la arteria carótida común, lado periférico de la arteria carótida común, bifurcación de la arteria carótida común y lado central de la arteria carótida interna. Se registró como placa cualquier engrosamiento íntima-media > 1.1 mm, independientemente de su grosor máximo, morfología y repercusión hemodinámica. Las placas ateroscleróticas que se extendían a través de más de un segmento carotídeo contiguo se contabilizaron como una única placa continua para evitar sobreestimar la carga aterosclerótica.

La variable dependiente fue la presencia de LSB, determinada mediante RM, codificada dicotómicamente (0 = ausencia; 1 = presencia) y transformada a *log-odds* para los análisis. Las imágenes se adquirieron en escáneres MAGNETOM Symphony e incluyeron secuencias T1, T2 y FLAIR, identificando áreas hiperintensas compatibles con daño microvascular.

El sexo biológico se incluyó como moderador (0 = hombres; 1 = mujeres). Como mediadores se consideraron las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las lipoproteínas de alta densidad (HDL), los triglicéridos, la hemoglobina glucosilada (HbA1c), la presión arterial sistólica (PAS), la presión arterial diastólica (PAD) y el índice de masa corporal (IMC). Finalmente, la edad se incluyó como covariable de ajuste en todos los análisis.

Análisis estadístico

Para examinar la relación entre el número de placas carótideas y la presencia de LSB, así como el rol del sexo y de los factores metabólicos y vasculares, se emplearon modelos de mediación moderada utilizando el modelo 59 de PROCESS para SPSS. Este modelo permite evaluar simultáneamente efectos de mediación paralela moderados por una tercera variable (en este caso, el sexo), lo que resulta útil para identificar mecanismos diferenciales en la relación entre la variable independiente y la dependiente a través de múltiples mediadores⁷. El análisis de mediación se realizó de manera individual para cada mediador (LDL, HDL, triglicéridos, HbA1c, PAS, PAD e IMC); no se modelaron interacciones combinadas entre mediadores debido a limitaciones del tamaño muestral y porque el objetivo principal era identificar efectos indirectos.

El número de placas carótideas se definió como variable independiente (X), la presencia de LSB como variable dependiente (Y) y el sexo como moderador (W). Como mediadores (M) se incluyeron LDL, HDL, triglicéridos, HbA1c, PAS, PAD e IMC. El modelo

permitió estimar efectos directos e indirectos condicionales, diferenciados por sexo, así como interacciones de placas y sexo sobre cada mediador. La significancia de los efectos indirectos se evaluó con *bootstrap* de 5,000 remuestreos e intervalo de confianza del 95% (IC 95%). También se realizaron análisis estratificados por sexo y la construcción del modelo se guió mediante un DAG (gráfico acíclico dirigido). Todos los análisis fueron ajustados por edad usando PROCESS 4.0 en SPSS 27.

Consideraciones éticas

La base de datos empleada en este estudio se obtuvo del repositorio de acceso abierto Dryad, proporcionada por sus autores bajo una licencia Creative Commons de dominio público (CC0). Los datos están completamente anonimizados, desidentificados y codificados numéricamente, sin contener información que permita la identificación de los participantes. Su uso se llevó a cabo siguiendo los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki. La base de datos se encuentra disponible en el siguiente enlace: <https://datadryad.org/dataset/doi:10.5061/dryad.73bh2q8>.

Resultados

Se analizaron 1,904 participantes, con una edad media de 64.9 ± 16.1 años, de los cuales 988 eran hombres (51.9%) y 916 eran mujeres (48.1%). La prevalencia de LSB fue de 1,044 casos (54.8%), mientras que 860 (45.2%) no presentaron LSB. En cuanto a la PAS, 655 participantes (34.4%) fueron hipertensos y 1,249 (65.6%) fueron normotensos. Respecto a la carga aterosclerótica, 1,241 individuos (65.2%) no mostraron placas carótideas, 337 (17.7%) presentaron una placa, 203 (10.7%) dos placas y 123 (6.4%) tres o más placas. Los valores promedio ($\pm$ desviación estándar) de las principales variables fueron los siguientes: PAS 123.9 ± 18.4 mmHg, PAD 73.9 ± 12.2 mmHg, HbA1c $5.76 \pm 0.63\%$, IMC 23.5 ± 3.4 kg/m², LDL 120.9 ± 30.4 mg/dl, HDL 61.1 ± 15.4 mg/dl y triglicéridos 111.8 ± 99.8 mg/dl (Tabla 1).

En la comparación de participantes con y sin LSB se observaron valores significativamente mayores de HbA1c (5.86 ± 0.66 vs. $5.66 \pm 0.57\%$; $p < 0.001$; $d = 0.32$), PAS (127.1 ± 19.3 vs. 120.0 ± 16.6 mmHg; $p < 0.001$; $d = 0.39$) y PAD (75.1 ± 12.5 vs. 72.4 ± 11.6 mmHg; $p < 0.001$; $d = 0.22$) en quienes presentaban LSB. Asimismo, los niveles de HDL fueron ligeramente mayores en el grupo con LSB (62.5 ± 15.8 vs.

Tabla 1. Características de la base de datos (n = 1,904)

Variables continuas			
Variable	Media $\pm$ DE	Mínimo	Máximo
Edad, años	64.9 $\pm$ 16.1	18	90
PAS, mmHg	123.9 $\pm$ 18.4	77	215
PAD, mmHg	73.9 $\pm$ 12.2	41	123
HbA1c, %	5.76 $\pm$ 0.63	4.3	11.9
IMC, kg/m ²	23.5 $\pm$ 3.4	13.5	39.3
LDL, mg/dl	120.9 $\pm$ 30.4	32	256
HDL, mg/dl	61.1 $\pm$ 15.4	22	139
Triglicéridos, mg/dl	111.8 $\pm$ 99.8	20	2548
Variables categóricas			
Variable	Categoría	n	%
Lesiones en sustancia blanca	No	860	45.2
	Sí	1.044	54.8
Sexo	Hombre	988	51.9
	Mujer	916	48.1
PAS	Normal	1.249	65.6
	Hipertensión	655	34.4
Número de placas	0	1.241	65.2
	1	337	17.7
	2	203	10.7
	≥ 3	123	6.4

DE: desviación estándar; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

59.5 $\pm$ 14.7 mg/dl; $p < 0.001$; $d = -0.20$). No se hallaron diferencias significativas para LDL, triglicéridos ni IMC ($p > 0.05$) (Tabla 2).

En el análisis de subgrupos discordantes, al comparar participantes con LSB sin placas (n = 575) y con placas sin LSB (n = 194) se observaron diferencias significativas en triglicéridos ($p < 0.001$), HDL ($p < 0.001$), glucosa basal ($p = 0.009$) e IMC ($p = 0.028$), con tamaños de efecto pequeños a moderados. No hubo diferencias significativas en la HbA1c, la PAS ni la PAD (Tabla 3).

En el análisis global, el número de placas carotídeas mostró una asociación significativa con la presencia de LSB (B = 0.583; $p < 0.001$; IC 95%: 0.44-0.73). El sexo se asoció de manera significativa con LDL (B = 3.45; $p = 0.033$), HDL (B = 11.79; $p < 0.001$), triglicéridos (B = -46.59; $p < 0.001$), PAD (B = -4.55; $p < 0.001$) e IMC (B = -1.99; $p < 0.001$). Se identificaron interacciones de placas y sexo significativas para LDL (B = 3.31; $p = 0.020$) y triglicéridos (B = 9.29; $p = 0.043$). Para HbA1c y PAS, el número de placas se asoció positivamente de forma global (HbA1c, B = 0.121 y $p < 0.001$; PAS, B = 2.63 y $p < 0.001$) (Tabla 4).

El análisis estratificado por sexo mostró que, en los hombres, el número de placas carotídeas se asoció con niveles más altos de LDL (B = 2.80; $p = 0.014$; IC 95%: 0.57-5.05) y de triglicéridos (B = 7.67; $p = 0.037$; IC 95%: 0.46-14.87), y con menores valores de HDL (B = -1.08; $p = 0.046$; IC 95%: -2.14 a -0.02). En las mujeres no se observaron asociaciones significativas con estos lípidos. En ambos sexos, el número de placas se relacionó de manera positiva y significativa con HbA1c (B = 0.12; $p < 0.001$) y con PAS (mujeres, B = 2.63 y $p < 0.001$; hombres, B = 4.13 y $p < 0.001$) (Tabla 5).

Tabla 2. Comparación de parámetros metabólicos y hemodinámicos entre participantes con y sin lesiones en la sustancia blanca cerebral

Variable	No LSB	Sí LSB	Diferencia media (IC 95%)	p	d de Cohen
LDL, mg/dl	119.6 $\pm$ 31.6	121.9 $\pm$ 29.4	-2.24 (-5.01 a 0.52)	0.109	-0.07
Triglicéridos, mg/dl	115.6 $\pm$ 124.4	108.7 $\pm$ 73.5	6.88 (-2.13 a 15.9)	0.134	0.07
HDL, mg/dl	59.5 $\pm$ 14.7	62.5 $\pm$ 15.8	-3.02 (-4.40 a -1.64)	< 0.001	-0.20
HbA1c, %	5.66 $\pm$ 0.57	5.86 $\pm$ 0.66	-0.20 (-0.25 a -0.14)	< 0.001	-0.32
PAS, mmHg	120.0 $\pm$ 16.6	127.1 $\pm$ 19.3	-7.14 (-8.78 a -5.51)	< 0.001	-0.39
PAD, mmHg	72.4 $\pm$ 11.6	75.1 $\pm$ 12.5	-2.62 (-3.71 a -1.52)	< 0.001	-0.22
IMC, kg/m ²	23.13 $\pm$ 3.41	23.17 $\pm$ 3.38	-0.04 (-0.35 a 0.26)	0.774	-0.01

HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LSB: lesiones en sustancia blanca; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Tabla 3. Comparación de parámetros metabólicos y hemodinámicos entre participantes con lesiones en sustancia blanca sin placas carotídeas y participantes con placas carotídeas sin lesiones en sustancia blanca

Variable	LSB sin placas	Placas sin LSB	Dif. medias	IC 95%	t	gl	p	d de Cohen
LDL, mg/dl	122.27 ± 28.95	124.06 ± 33.77	-1.79	-7.12-3.54	-0.66	294.5	0.509	-0.06
Triglicéridos, mg/dl	99.62 ± 64.60	128.41 ± 94.69	-28.79	-43.19 a -14.39	-3.94	256.2	< 0.001	-0.39
HDL, mg/dl	63.89 ± 16.17	56.77 ± 14.31	7.12	4.70-9.54	5.79	371.9	< 0.001	0.45
HbA1c, %	5.75 ± 0.48	5.84 ± 0.68	-0.09	-0.19-0.01	-1.72	261.7	0.087	-0.17
Glucosa, mg/dl	103.04 ± 16.27	106.85 ± 17.78	-3.81	-6.65 a -0.97	-2.64	309.1	0.009	-0.23
PAS, mmHg	124.22 ± 19.23	125.18 ± 18.17	-0.96	-3.97-2.05	-0.63	349.6	0.531	-0.05
PAD, mmHg	74.50 ± 12.59	74.37 ± 11.49	0.13	-1.79-2.05	0.13	361.1	0.894	0.01
IMC, kg/m ²	23.04 ± 3.41	23.65 ± 3.32	-0.61	-1.16 a -0.07	-2.21	340.8	0.028	-0.18

HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LSB: lesiones en sustancia blanca; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Tabla 4. Efectos del número de placas carotídeas, el sexo y su interacción sobre los mediadores y las lesiones en la sustancia blanca

Variable dependiente	Predictor	B	SE	p	IC 95%
LDL	Número de placas carotídeas	-0.501	0.852	0.556	-2.17-1.17
	Sexo	3.45	1.62	0.033	0.27-6.63
	Número de placas × sexo	3.309	1.424	0.020	0.52-6.10
Triglicéridos	Número de placas carotídeas	-1.625	2.741	0.553	-7.00-3.75
	Sexo	-46.593	5.216	< 0.001	-56.82 a -36.36
	Número de placas × sexo	9.294	4.585	0.043	0.30-18.29
HDL	Número de placas carotídeas	0.172	0.403	0.669	-0.62-0.96
	Sexo	11.788	0.767	< 0.001	10.28-13.29
	Número de placas × sexo	-1.251	0.674	0.064	-2.57-0.07
HbA1c	Número de placas carotídeas	0.121	0.017	< 0.001	0.09-0.15
	Sexo	-0.002	0.033	0.944	-0.07-0.06
	Número de placas × sexo	-0.016	0.029	0.575	-0.07-0.04
PAS	Número de placas carotídeas	2.63	0.509	< 0.001	1.63-3.63
	Sexo	-2.7	0.968	0.005	-4.60 a -0.80
	Número de placas × sexo	1.505	0.851	0.077	-0.16-3.17
PAD	Número de placas carotídeas	0.257	0.337	0.446	-0.40-0.92
	Sexo	-4.547	0.64	< 0.001	-5.80 a -3.29
	Número de placas × sexo	0.169	0.563	0.764	-0.93-1.27
IMC	Número de placas carotídeas	-0.019	0.092	0.837	-0.20-0.16
	Sexo	-1.994	0.174	< 0.001	-2.34 a -1.65
	Número de placas × sexo	0.201	0.153	0.190	-0.10-0.50
LSB (<i>log-odds</i>)	Número de placas carotídeas	0.583	0.073	< 0.001	0.44-0.73
	Sexo	-5.571	1.736	0.001	-8.97 a -2.17
	Número de placas × sexo	-0.092	0.133	0.490	-0.35-0.17

HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; LSB: lesiones en sustancia blanca; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SE: error estándar.

El modelo de mediación moderada mostró efectos directos significativos del número de placas sobre LSB en las mujeres ($B = 0.583$; $p < 0.001$) y los hombres ($B = 0.491$; $p < 0.001$). Los efectos indirectos fueron significativos para HbA1c (mujeres: 0.1206, IC 95%: 0.0698-0.1938; hombres: 0.0328, IC 95%: 0.0081-0.0748) y PAS (mujeres: 0.0702, IC 95%: 0.0219-0.1290; hombres: 0.0354, IC 95%: 0.0035-0.0755). Para las mujeres se identificó además un efecto indirecto negativo marginal a través de HDL (-0.0168 ; IC 95%: -0.0416 a -0.0002). Las demás variables (LDL, triglicéridos, PAD e IMC) no mostraron mediaciones significativas (Tabla 6).

En los hombres, el número de placas carotídeas fue la variable de exposición y las LSB el resultado. Se identificaron vías de mediación significativas. Las placas se asociaron positivamente con HbA1c, la cual a su vez aumentó la probabilidad de lesiones, indicando una mediación por disglucemia crónica. De forma similar, se observó una vía significativa a través de la PAS. Además, se evidenció una vía negativa mediante HDL, ya que más placas redujeron sus niveles, incrementando el riesgo. En conjunto, los resultados reflejan mecanismos metabólicos y vasculares predominantes en los varones (Fig. 1).

En las mujeres, el número de placas carotídeas se consideró exposición y las LSB como resultado. Se identificaron dos vías de mediación estadísticamente significativas. En primer lugar, las placas se asociaron positivamente con HbA1c, que a su vez incrementó la probabilidad de lesiones, señalando una mediación por disglucemia crónica. En segundo lugar, se observó una vía significativa a través de la PAS, donde más placas se relacionaron con valores elevados, aumentando el riesgo de lesiones. No se hallaron mediaciones con los lípidos. Estos resultados sugieren que en las mujeres predomina un perfil vascular-metabólico diferenciado (Fig. 2).

Discusión

Los hallazgos del presente estudio sugieren que el número de placas carotídeas se asocia de manera significativa con la presencia de LSB, a través de efectos tanto directos como indirectos, y que esta relación varía según el sexo. En el modelo de mediación moderada, el efecto directo fue significativo en las mujeres ($B = 0.583$; $p < 0.001$; IC 95%: 0.44-0.73) y los hombres ($B = 0.491$; $p < 0.001$; IC 95%: 0.27-0.71). Los efectos indirectos se observaron principalmente a través de la HbA1c (mujeres: 0.1206, IC 95%: 0.0698-0.1938; hombres: 0.0328, IC95%: 0.0081-0.0748) y la PAS (mujeres:

0.0702, IC 95%: 0.0219-0.1290; hombres: 0.0354, IC95%: 0.0035-0.0755), con un efecto indirecto negativo marginal por HDL en mujeres.

En particular, el impacto directo fue más marcado en las mujeres, lo que podría indicar mayor susceptibilidad femenina al daño cerebral vinculado a la aterosclerosis carotídea. Entre las hipótesis que explican esta diferencia se incluyen la menor reserva vascular cerebral y la mayor rigidez arterial con la edad en las mujeres⁸; la pérdida de protección estrogénica posmenopáusica que agrava la disfunción endotelial y la vulnerabilidad neurovascular⁹; la respuesta inflamatoria más intensa ante la aterosclerosis¹⁰, pese al efecto protector de los estrógenos antes de la menopausia¹¹; y posibles diferencias en la conectividad y la distribución regional de las LSB¹².

Estos mecanismos requieren confirmación con biomarcadores hormonales, evaluación de la reserva cerebrovascular y neuroimagen avanzada. La mayor contribución de HbA1c y PAS en las mujeres respalda que la disglucemia y la hipertensión sistólica podrían desempeñar un papel central, posiblemente por una mayor sensibilidad femenina a la hiperglucemia crónica y a la rigidez arterial posmenopáusica^{13,14}. Los análisis estratificados mostraron que, en los hombres, el número de placas se asoció significativamente con niveles elevados de LDL y triglicéridos, y con niveles de HDL reducidos, posiblemente influido por diferencias hormonales y hábitos de riesgo, como tabaquismo y sedentarismo^{15,16}. Sin embargo, estas variables lipídicas no se relacionaron de manera significativa con LSB ni actuaron como mediadores en el modelo. Ello sugiere que, aunque un perfil lipídico adverso favorece la aterosclerosis sistémica, el daño cerebral estructural podría depender más de factores hemodinámicos y metabólicos. Además, diferencias en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y en la respuesta neuroinflamatoria entre sexos^{17,18} podrían limitar el impacto directo de los lípidos sobre la sustancia blanca en los hombres.

El análisis complementario mostró que los participantes con LSB presentaron medias significativamente mayores de HbA1c y de presión arterial (PAS y PAD) respecto a quienes no tenían LSB, mientras que LDL, triglicéridos e IMC no mostraron diferencias relevantes. Estos resultados refuerzan la contribución de la disglucemia y la presión arterial elevada en la presencia de LSB, independientemente de la carga aterosclerótica.

En otro análisis complementario de participantes con LSB sin placas y con placas sin LSB, quienes presentaban placas mostraron un perfil lipídico más adverso (triglicéridos altos, valores de HDL reducidos), además de una glucosa basal y un IMC ligeramente mayores. Sin embargo, estos hallazgos descriptivos no

Tabla 5. Efectos condicionales del número de placas carotídeas sobre los mediadores según el sexo

Mediador	Sexo	Efecto	SE	t	p	IC 95%
LDL	Mujer (0)	-0.50	0.85	-0.59	0.56	-2.17-1.17
	Hombre (1)	2.80	1.14	2.46	0.014	0.57-5.05
TG	Mujer (0)	-16.25	27.41	-0.59	0.55	-7.00-3.75
	Hombre (1)	7.67	3.68	2.09	0.037	0.46-14.87
HDL	Mujer (0)	0.17	0.40	0.43	0.67	-0.62-0.96
	Hombre (1)	-1.08	0.54	-2.00	0.046	-2.14 a -0.02
HbA1c	Mujer (0)	0.12	0.02	69.72	< 0.001	0.09-0.15
PAS	Mujer (0)	2.63	0.51	51.70	< 0.001	1.63-3.63
	Hombre (1)	4.13	0.68	60.62	< 0.001	2.80-5.47

HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PAS: presión arterial sistólica; SE: error estándar.

Tabla 6. Resumen de efectos directos e indirectos moderados por sexo

Efectos directos				
Sexo	Efecto directo (X→Y)	SE	Z	p
Mujer	0.583	0.0734	7.94	< 0.001
Hombre	0.491	0.1113	4.41	< 0.001
Efectos indirectos				
Mediador	Sexo	Efecto indirecto (X→Mediador→Y)	BootSE	IC 95% (BootLLCI–BootULCI)
LDL	Hombre	0.0014	0.0035	-0.0055-0.0097
	Mujer	0.0134	0.0094	-0.0010-0.0350
Triglicéridos	Hombre	0.0017	0.0040	-0.0049-0.0116
	Mujer	-0.0068	0.0137	-0.0331-0.0211
HDL	Hombre	0.0021	0.0053	-0.0085-0.0137
	Mujer	-0.0168	0.0107	-0.0416 a -0.0002
HbA1c	Hombre	0.0328	0.0173	0.0081-0.0748
	Mujer	0.1206	0.0323	0.0698-0.1938
PAS	Hombre	0.0354	0.0180	0.0035-0.0755
	Mujer	0.0702	0.0270	0.0219-0.1290
PAD	Hombre	0.0015	0.0044	-0.0062-0.0124
	Mujer	0.0016	0.0064	-0.0101-0.0183
IMC	Hombre	-0.0003	0.0025	-0.0057-0.0055
	Mujer	0.0006	0.0058	-0.0121-0.0135

HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SE: error estándar; BootSE: error estándar obtenido mediante bootstrap.

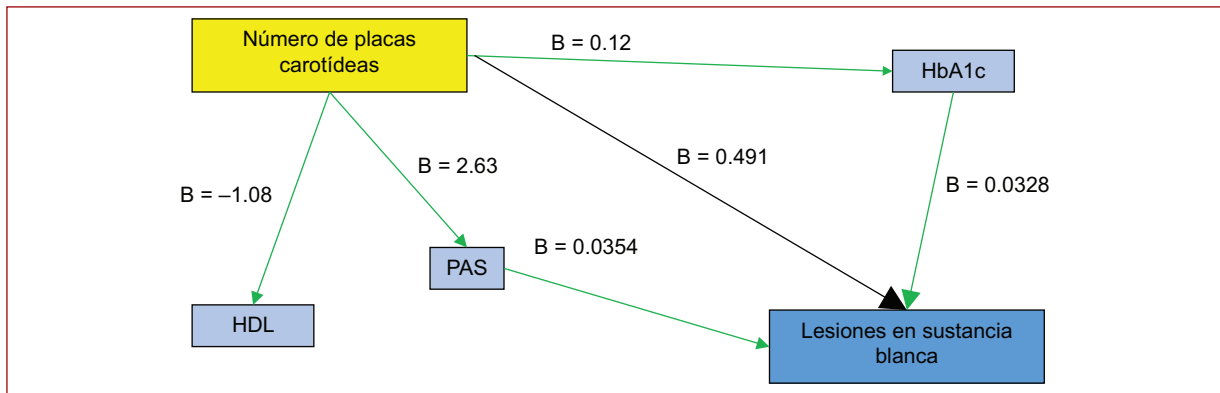


Figura 1. Modelo de mediación moderada en hombres entre número de placas carotídeas y lesiones en la sustancia blanca cerebral (LSB). Las placas se asociaron positivamente con la hemoglobina glucosilada (HbA1c-B = 0.0328) y la presión arterial sistólica (PAS-B = 0.0354), incrementando el riesgo de LSB. También se observó un efecto indirecto a través de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-B = -1.08), donde un mayor número de placas redujo las HDL y aumentó la probabilidad de lesiones. $p < 0.05$ para mediaciones significativas.

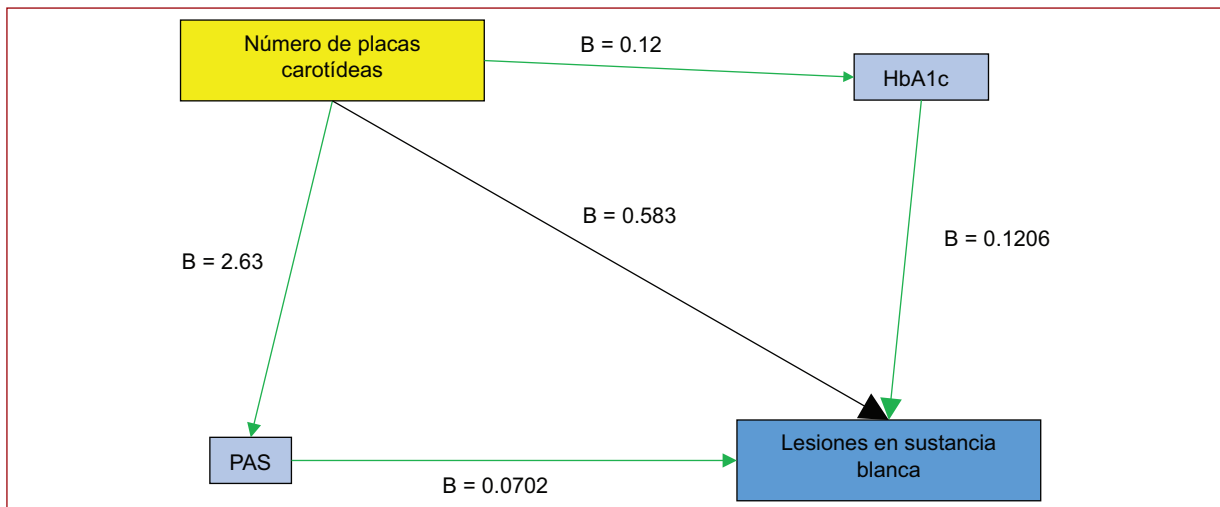


Figura 2. Modelo de mediación moderada en mujeres entre número de placas carotídeas y lesiones en la sustancia blanca cerebral (LSB). Se identificaron efectos indirectos significativos a través de la hemoglobina glucosilada (HbA1c-B = 0.1206) y la presión arterial sistólica (PAS-B = 0.0702), indicando que la disglucemia crónica y la hipertensión sistólica median la relación entre aterosclerosis carotídea y daño de la sustancia blanca. $p < 0.05$ para mediaciones significativas.

modifican el análisis principal: en el modelo de mediación ajustado, los efectos indirectos significativos se limitaron a HbA1c y PAS, lo que sugiere que la dislipidemia caracteriza la aterosclerosis, pero no explica el vínculo entre placas y daño de la sustancia blanca.

El sexo masculino mostró asociaciones significativas con LDL y HDL, y negativas con triglicéridos y PAD, alineadas con los perfiles de riesgo cardiovascular descritos en los hombres, posiblemente influenciados por la testosterona y su efecto sobre el metabolismo lipídico¹⁹.

La asociación negativa con PAD podría reflejar mayor rigidez arterial asociada al envejecimiento vascular masculino²⁰. Sin embargo, estos patrones no se tradujeron en un mayor riesgo de LSB, apoyando la existencia de rutas fisiopatológicas distintas entre sexos.

Los hallazgos podrían tener implicancias para la prevención cerebrovascular diferenciada por sexo. En las mujeres con placas carotídeas identificadas mediante ecografía, un control más estricto de la glucemia, evaluada incluso en ausencia de diabetes diagnosticada, y

de la PAS podría ayudar a reducir el riesgo de lesiones cerebrales subclínicas. En los varones con múltiples placas y dislipidemia, intervenciones intensivas sobre el perfil lipídico podrían contribuir a prevenir la progresión aterosclerótica, aunque su relación con LSB requiere mayor confirmación. Este enfoque basado en mediación podría aplicarse en futuros estudios para identificar subgrupos de riesgo con patrones fisiopatológicos distintos, avanzando hacia estrategias preventivas más personalizadas en la enfermedad cerebrovascular.

Este estudio presenta limitaciones. La base de datos no incluía información sobre tratamientos farmacológicos vigentes ni sobre el control previo de comorbilidad, lo que podría haber influido en los mediadores analizados. Tampoco se contó con una evaluación detallada de la aterosclerosis intracraneal ni de parámetros hemodinámicos carotídeos, aspectos que podrían aportar información complementaria. No se dispuso de un seguimiento longitudinal que permita establecer temporalidad o causalidad entre la carga aterosclerótica y las LSB. Asimismo, aunque se realizó un análisis estratificado por sexo, no se exploraron de manera exhaustiva todas las posibles interacciones metabólicas específicas.

Conclusión

Los resultados del estudio sugieren que la carga aterosclerótica carotídea podría asociarse con LSB a través de vías indirectas mediadas por HbA1c y PAS, con diferencias según el sexo. Sin embargo, por tratarse de un diseño transversal y las limitaciones señaladas, se requieren estudios longitudinales y con caracterización hemodinámica para confirmar estos hallazgos y establecer su relevancia clínica.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El autor ha obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria y anonimizados, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se han seguido las recomendaciones pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. El autor declara que no utilizó algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Hu H-Y, Li H-Q, Gong W-K, Huang S-Y, Fu Y, Hu H, et al. Microstructural white matter injury contributes to cognitive decline: besides amyloid and tau. *J Prev Alzheimers Dis.* 2025;12:100037.
2. Baradaran H, Gupta A. Brain imaging biomarkers of carotid artery disease. *Ann Transl Med.* 2020;8:1277.
3. Park J-H, Kwon H-M, Roh J-K. Metabolic syndrome is more associated with intracranial atherosclerosis than extracranial atherosclerosis. *Eur J Neurol.* 2007;14:379-86.
4. Meloni A, Cadeddu C, Cugusi L, Donataccio MP, Deidda M, Sciomer S, et al. Gender differences and cardiometabolic risk: the importance of the risk factors. *Int J Mol Sci.* 2023;24:1588.
5. Ventura-Clapier R, Piquereau J, Garnier A, Mericskay M, Lemaire C, Crozatier B. Gender issues in cardiovascular diseases. Focus on energy metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866:165722.
6. Shinkawa Y, Yoshida T, Onaka Y, Ichinose M, Ishii K. Data from: Mathematical modeling for the prediction of cerebral white matter lesions based on clinical examination data. [citado 12 de julio, 2025]. Disponible en: <https://datadryad.org/dataset/doi:10.5061/dryad.73bh2q8>
7. PROCESS macro for SPSS, SAS, and R. The PROCESS macro for SPSS, SAS, and R. (Consultado el 23-05-2025.) Disponible en: <https://www.processmacro.org/index.html>.
8. Kehmeier MN, Walker AE. Sex differences in large artery stiffness: implications for cerebrovascular dysfunction and Alzheimer's disease. *Front Aging.* 2021;791208.
9. Reslan OM, Khalil RA. Vascular effects of estrogenic menopausal hormone therapy. *Rev Recent Clin Trials.* 2012;7:47-70.
10. Abbasi S-H, Kassaian S-E. Women and coronary artery disease. Part I: basic considerations. *J Tehran Heart Cent.* Springer 2011;6:109-16.
11. Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and inflammation: insights from the theory of general pathological processes. *Int J Mol Sci.* 2023;24:7910.
12. Bowie DC, Low KA, Rubenstein SL, Islam SS, Zimmerman B, Camacho PB, et al. Neurovascular mechanisms of cognitive aging: sex-related differences in the average progression of arteriosclerosis, white matter atrophy, and cognitive decline. *Neurobiol Dis.* 2024;201:106653.
13. Solanki JD, Bhatt DN, Patel RK, Mehta HB, Shah CJ. Effect of menopause on arterial stiffness and central hemodynamics: a pulse wave analysis-based cross-sectional study from Gujarat, India. *J Midlife Health.* 2021;12:46-52.
14. Maric C. Risk factors for cardiovascular disease in women with diabetes. *Gend Med.* 2010;7:551-6.
15. Wang X, Magkos F, Mittendorfer B. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: it's not just about sex hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:885-93.
16. Rey-Brandariz J, Rial-Vázquez J, Varela-Lema L, Santiago-Pérez MI, Candal-Pedreira C, Guerra-Tort C, et al. Sedentary behavior and physical inactivity from a comprehensive perspective. *Gac Sanit.* 2023;37:102352.
17. Angolano C, Hansen E, Ajjawi H, Nowlin P, Zhang Y, Thunemann N, et al. Characterization of focused ultrasound blood-brain barrier disruption effect on inflammation as a function of treatment parameters. *Biomed Pharmacother.* 2025;182:117762.
18. Weber CM, Clyne AM. Sex differences in the blood-brain barrier and neurodegenerative diseases. *APL Bioeng.* 2021;5:011509.
19. Thirumalai A, Rubinow KB, Page ST. An update on testosterone, HDL and cardiovascular risk in men. *Clin Lipidol.* 2015;10:251-8.
20. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness and hypertension in the elderly. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:544302.