



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

SALVADOR ZUBIRÁN

DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA

MICROSANGRADOS CEREBRALES OCULTOS EN PACIENTES QUE HAN  
SUFRIDO UN INFARTO CEREBRAL AGUDO: ANÁLISIS DE PREVALENCIA E  
IMPLICACIONES CLÍNICAS.

**TESIS**

PARA OBTENER EL GRADO DE

**ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA**

PRESENTA:

**Dr. Pablo Amado David Jiménez Ruiz**

DIRECTOR DE TESIS:

**Dr. Erwin Chiquete Anaya**

CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO DE 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**MICROSANGRADOS CEREBRALES OCULTOS EN PACIENTES QUE HAN SUFRIDO UN INFARTO CEREBRAL AGUDO: ANÁLISIS DE PREVALENCIA E IMPLICACIONES CLÍNICAS**



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. CARLOS GERARDO CANTU BRITO

Jefe de Servicio

Departamento de Neurología y Psiquiatría

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. ERWIN CHIQUETE ANAYA

Director de Tesis

Departamento de Neurología y Psiquiatría

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

DR. FELIPE VEGA BOADA

Profesor titular del curso de Neurología Clínica

Departamento de Neurología y Psiquiatría

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

## **AGRADECIMIENTOS**

**A la Dra. Adriana Ruiz Razura, por su ejemplo y apoyo.**

**A la Dra. Melissa Chávez Castillo, por su apoyo y compañía.**

**A mis maestros, el Dr. José Luis Ruiz Sandoval y al Dr. Erwin Chiquete por enseñarme a ser mejor investigador, clínico y humano, todos los días.**

**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán**

**ÍNDICE**

<b>1. RESUMEN . . . . .</b>	<b>5</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN . . . . .</b>	<b>6</b>
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA . . . . .</b>	<b>11</b>
<b>4. JUSTIFICACIÓN . . . . .</b>	<b>12</b>
<b>5. HIPÓTESIS . . . . .</b>	<b>13</b>
<b>6. OBJETIVOS. . . . .</b>	<b>14</b>
<b>a. Objetivo primario y secundarios . . . . .</b>	<b>12</b>
<b>7. DISEÑO DEL ESTUDIO Y MÉTODOS . . . . .</b>	<b>15</b>
<b>8. RESULTADOS . . . . .</b>	<b>17</b>
<b>9. DISCUSIÓN . . . . .</b>	<b>19</b>
<b>10. CONCLUSIONES . . . . .</b>	<b>21</b>
<b>11. BIBLIOGRAFÍA . . . . .</b>	<b>22</b>
<b>ANEXOS . . . . .</b>	<b>27</b>

## 1. RESUMEN

**Introducción.** La prevalencia de microsangrados detectados por resonancia magnética de cráneo en pacientes que han tenido un infarto cerebral agudo y sus implicaciones clínica no ha sido estudiadas en población mexicana.

**Objetivo.** El objetivo general de este estudio es determinar la prevalencia de microsangrados ocultos en pacientes con infarto cerebral y conocer sus implicaciones clínicas.

Los objetivos específicos incluyen estudiar la presencia, número y localización de microsangrados ocultos en una cohorte de pacientes con diagnóstico de infarto cerebral por medio de resonancia magnética de cráneo utilizando una escala visual validada previamente (escala de MARS).

**Pacientes y métodos.** Se seleccionó un registro hospitalario del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con expedientes de pacientes con enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico desde enero 2011 a diciembre 2018.

Se determinaron variables clínico-demográficas, así como número y localización de microsangrados utilizando una escala previamente validada. Se realizó análisis descriptivo y comparativo.

**Resultados.** La prevalencia de microsangrados cerebrales en pacientes con enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico fue de 21.1%. Los factores de riesgo que fueron estadísticamente significativos para su aparición fueron la edad, fibrilación auricular, coronariopatía, hipertensión arterial sistémica, el uso de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes no cumarínicos.

**Conclusiones.** Existe una alta prevalencia de microsangrados cerebrales en pacientes que han sufrido un infarto cerebral agudo. La mayoría de las variables asociadas a su aparición fueron factores de riesgo cardiovasculares modificables.

## 2. INTRODUCCIÓN

La enfermedad vascular cerebral (EVC) ocupa el segundo lugar de mortalidad nivel mundial y es una de las causas más importantes de discapacidad. En México la incidencia del infarto cerebral es de 232.3 por cada 100,000 habitantes, mientras que la prevalencia es de 7.8 por 1000 habitantes y en individuos de más de 60 años es de 18.2 por cada 1,000 (1,2,3).

A pesar de que el infarto cerebral es agudo, existe una serie de factores de riesgos preclínicos que predisponen a su aparición, incluyendo diabetes, hipertensión, tabaquismo, obesidad y fibrilación auricular (4,5,6).

La resonancia magnética (RM) de cráneo es una de las herramientas más útiles para detectar EVC ya sea en etapa clínica o preclínica. Con dos de las secuencias incluidas en los protocolos de estudio radiológicos actuales (T2 eco de gradiente o GRE T2\* y ponderada en susceptibilidad angiológica o SWAN) se han empezado a detectar pequeñas hemorragias cerebrales que representan ruptura de pequeños vasos (*cerebral microbleeds o microsangrados cerebrales, MSC*) (7,8). Estas lesiones miden de 2-10 mm en diámetro y se ven hipointensas en dichas secuencias radiológicas por depósito de material ferromagnético (hemosiderina). Su presencia podría reflejar un factor de riesgo para EVC isquémico y/o hemorrágico mientras que la localización nos podría hacer sospechar la etiología de la EVC. Los microsangrados lobares se asocian a angiopatía amiloidea y los profundos con arteriopatía hipertensiva. Se le ha vinculado con otros procesos fisiopatológicos de gran interés en salud pública incluyendo deterioro cognitivo y demencia (9).

En nuestro país hay escasa información sobre la prevalencia de estos hallazgos por resonancia magnética y su papel como biomarcador para enfermedad vascular cerebral sintomática o asintomática (10).

La prevalencia de MSC varía de acuerdo con la edad y a la enfermedad investigada. En un estudio extenso de población general (adultos y adultos mayores) la prevalencia fue de 11.1%-15.3%, a mayor edad se relacionó con más carga lesional detectada por imagen (11,12).

En un principio se pensaba que estas lesiones eran incidentales encontradas por estudios de imagen y que no se traducían en disfunción clínica, sin embargo, recientemente se han relacionado con diferentes enfermedades neurológicas incluyendo Enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, demencia vascular, infarto y hemorragia cerebral (13). Se propone también como un biomarcador de enfermedad de pequeño vaso.

### **Definición**

Un MSC es una lesión en forma circular con un tamaño de 2-10 mm detectada en las secuencias de resonancia magnética de cráneo ponderadas en echo gradiente (gradient-recalled echo, GRE) o de susceptibilidad (susceptibility-weighted image, SWAN) (14). Histopatológicamente, los MSC muestran acúmulo de hemosiderina en los vasos circundantes, en la misma región que se ve hipointensa en resonancia magnética (15).

El diagnóstico diferencial por imagen incluye otras lesiones que se comportan hipointensas en GRE y SWI, por ejemplo, las calcificaciones fisiológicas de la glándula pineal y los plexos coroideos, sin embargo, se distinguen por localización y señal en tomografía computarizada. El flujo sanguíneo pial puede confundirse con MSC y aquí es recomendable visualizar una secuencia ponderada en T2. Las lesiones vasculares como los cavernomas se distinguen por la heterogeneidad asociada a diferentes estadios de sangrado presentes en el resto de las secuencias de resonancia magnética (16).

Para la detección sistemática de microsangrados cerebrales por imagen se han utilizado diversas escalas visuales incluyendo la Microbleed Anatomical Rating

Scale (MARS) y la Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS) (17, 18). Ambas cuantifican los MSC por localización y nivel de certeza, sin embargo, la escala de MARS los clasifica en regiones cerebrales y por lóbulos mientras que la escala de BOMBS la divide en corticales y subcorticales.

## **Etiología**

La hipertensión es uno de los factores de riesgo más importantes para microsangrados cerebrales, posiblemente por el aumento de mediadores que dañan el endotelio vascular incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa (19, 20).

Otros posibles factores de riesgo incluyen la dislipidemia, la hiperglucemia y el tabaquismo, aunque el resultado varía según el estudio. Incluso se ha asociado que la hiperlipidemia podría ser un factor protector para microsangrados cerebrales y que las estatinas aumentarían su presencia en pacientes con historia de infarto cerebral (21, 22).

La fisiopatología sobre el origen de los MSC no ha sido del todo descrita. La hipertensión arterial junto con la microangiopatía amiloidea podría dañar la barrera hematoencefálica y explicar el depósito de hemosiderina en el parénquima cerebral. Se conoce que la hipertensión también genera lipohialinosis que afecta las arterias penetrantes y esto resulta en inflamación, estrés oxidativo y apoptosis (23).

## **Demencia y deterioro cognitivo**

Los MSC se han asociado a demencia y deterioro cognitivo en la población general (24). A mayor número de MSC se asocia con mayor grado de afección cognitiva (25).

Dependiendo de la localización de los MCS son las manifestaciones que se expresan clínicamente. Los MSC profundos e infratentoriales se han asociado a disminución de la velocidad del pensamiento y déficit de atención, los temporales con alteraciones de memoria y los frontales con alteraciones ejecutivas (26).

## **Infarto y hemorragia cerebral**

Los MSC se han asociado a infartos lacunares por lipohialinosis más que por cardioembolismo o aterotrombosis (27).

Los MSC se incluyen dentro de la clasificación de hemorragia cerebral y se localiza en la corteza por daño de pequeños vasos, en las partes profundas del encéfalo por hipertensión sostenida o en un proceso mixto que involucra ambos. Los estudios realizados sugieren que la localización, el mecanismo y el pronóstico de los diferentes tipos de hemorragia varía según localización, tamaño y número de lesiones, algo que seguramente impacta en los MSC también (28).

### **Tratamiento**

En este momento no existe una terapia específica para los MSC, pero por los mecanismos fisiopatológicos previamente establecidos la hipótesis es que, si controlamos la hipertensión arterial, podemos disminuir la aparición de estas lesiones, incluyendo las de localización profunda y lobar. El tratamiento para la enfermedad vascular, incluyendo antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y trombolíticos están relacionados a la aparición de MSC. (29,30). Sin embargo, en este momento no existe alguna recomendación formal sobre el uso de estos fármacos en prevención secundaria en pacientes con múltiples microsangrados detectados por imagen, pero en un futuro se podrían tomar en cuenta y alterar notablemente las decisiones terapéuticas.

La presencia de MSC aumentan con la edad, los factores de riesgo cardiovascular (sobre todo la hipertensión arterial sistémica) y con la enfermedad vascular cerebral. Uno de los principales mecanismos fisiopatológicos incluye la lipohialinosis y la angiopatía amiloidea. Por razones que aún no se conocen, en pacientes individuales aparece en conjunto con la hemorragia, la isquemia o ambas.

A mayor número de MSC se ha asociado con mayor mortalidad, en pacientes que ya han sufrido algún evento vascular cerebral isquémico o hemorrágico. Se ha implicado en muchas otras patologías cerebrales altamente prevalentes incluyendo el deterioro cognitivo. Su presencia en estudio de resonancia magnética de cráneo

nos obliga a ser aún más estrictos en la prevención secundaria de factores de riesgo cerebrovasculares para evitar su aparición (31).

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La relevancia de este estudio radica en que a pesar de que cada vez se cuenta con más disponibilidad de resonancia magnética de cráneo para el estudio de la enfermedad vascular cerebral, desconocemos la prevalencia e implicaciones clínicas de este hallazgo por imagen en población mexicana.

En México existe un gran problema de salud pública con respecto a la enfermedad vascular cerebral y se ha hecho un gran esfuerzo para estudiar sus características en el medio público como privado (32,33, 34,35). El presente trabajo permite agregar a esa literatura en un esfuerzo por contribuir al desarrollo nacional en cuanto la perspectiva de esta enfermedad que presenta un enorme reto en el país.

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

Se realizó una búsqueda en las bases de datos más importantes en el mundo (PubMed, Cochrane, Imbiomed, HINARI, etc.) y no se encontró ningún estudio de este tipo realizado en nuestro país.

Las preguntas de investigación más importantes son las siguientes:

1. ¿Cuáles es la prevalencia de microsangrados detectados por RM de cráneo en pacientes con evento vascular cerebral de tipo isquémico?
2. ¿Cómo se comportan los microsangrados cerebrales utilizando una escala visual previamente validada? (Escala Anatómica de Microsangrados, Microbleed Anatomical Rating Scale, MARS)

El valor de este trabajo, a pesar de su carácter retrospectivo y observacional, radica en ser el primero en su tipo en México, describiendo un hallazgo imagenológico recientemente descrito que podría tomar mucha relevancia para diagnóstico y tratamiento de la enfermedad vascular cerebral de diferentes etiologías.

La información cuantitativa obtenida creará un contexto científico que permita en un futuro realizar estudios prospectivos para su estudio.

## **5. HIPÓTESIS**

Existe una alta prevalencia de microsangrados cerebrales en pacientes con enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico.

Su aparición se asocia a la edad y a la presencia de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales incluyendo hipertensión y diabetes mellitus, así como al uso de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes orales.

## **6. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRIMARIO:**

El objetivo general de este estudio es determinar la prevalencia de microsangrados ocultos en pacientes con infarto cerebral y sus implicaciones clínicas.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

Los objetivos específicos incluyen estudiar la presencia, número y localización de microsangrados ocultos en una cohorte de pacientes con diagnóstico de infarto cerebral por medio de resonancia magnética de cráneo utilizando una escala visual validada previamente (escala de MARS) y compararlo con la enfermedad de sustancia blanca detectada por la escala de Fazekas.

## **7. DISEÑO DEL ESTUDIO Y MÉTODOS**

El diseño de este estudio es retrospectivo y observacional.

### **VARIABLES A ESTUDIAR:**

- Número de pacientes
- Promedio de edad
- Género
- Total de sangrados infratentoriales, lobares y profundos usando la escala de MARS.
- Cuantificación de enfermedad de sustancia blanca usando la escala de Fazekas.
- Presencia o ausencia de fibrilación auricular
- Presencia o ausencia de hipertensión
- Presencia o ausencia de coronariopatía
- Presencia o ausencia de antiagregantes plaquetarios
- Presencia o ausencia de anticoagulantes orales (cumarínicos, directos)

Basado en revisión del expediente clínico y radiológico, la evaluación de seguimiento consiste en documentar resultados de resonancia magnética para evaluar dichas variables.

### **Tamaño muestral**

N= 1065

### **Análisis y métodos estadísticos de los datos**

Revisión de expedientes de pacientes con enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico desde enero 2011 a diciembre 2018.

Los datos demográficos se presentan como frecuencias relativas simples en la forma de porcentajes. Las variables cuantitativas continuas de distribución normal se analizaron como promedios y desviación estándar, mientras que las de distribución no paramétrica se presentan como medianas con límites mínimo y

máximo, o con rangos intercuantilares (RIC), según sea el caso. La prueba  $\chi^2$  de Pearson se usó para comparar las frecuencias de variables nominales cualitativas (i.e., frecuencias relativas). En la prueba  $\chi^2$  se empleó la corrección de Yates cuando la frecuencia de una calificación de alguna variable nominal en un grupo determinado (casillero de la tabla de 2x2) sea  $< 5$ , y la prueba exacta de Fisher cuando dicha frecuencia sea  $= 0$ . La prueba  $t$  de Student se usó en comparación de variables cuantitativas continuas de distribución normal. La prueba U de Mann-Whitney será empleada en la comparación de medianas, para variables continuas no paramétricas entre 2 grupos, y la prueba de Kruskal-Wallis cuando se comparó a  $>2$  grupos. Se usó la prueba de Pearson para evaluar la correlación lineal entre dos variables cuantitativas continuas y el valor resultante (rho de Pearson) fue elevada al cuadrado para obtener el coeficiente de determinación. Todos los valores de  $p$  para comparaciones y correlaciones fueron calculados a dos colas y considerados como significativos cuando  $p < 0.05$ . El paquete estadístico SPSS v24.0 fue usado en todos los cálculos.

### **Población de estudio**

#### **Criterios de inclusión:**

-Pacientes con diagnóstico de infarto cerebral por cualquier causa que cuenten con resonancia magnética de cráneo con secuencia de eco gradiente y/o de susceptibilidad para evaluación de microsangrados ocultos.

#### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que no cuenten con RM de cráneo o que cuenten con RM de cráneo sin secuencias eco gradiente y/o susceptibilidad para su análisis.
- Pacientes con hemorragia intracraneal.

## 8. RESULTADOS

Se revisó una base de datos de 1,064 pacientes con diagnóstico de enfermedad vascular de tipo isquémico. Se analizó una muestra final de 261 pacientes con historia de infarto cerebral agudo que contaron con datos completos, lo que incluyó una IRM cerebral evaluable y una secuencia para detectar microsangrados. La mediana de edad fue de 62.5 años (RIC: 45-74.5 años). Un total de 156 (56.1%) correspondieron al sexo femenino. La edad no difirió entre sexos, con una media (+/- DE) en mujeres de 58.74 (21.99) años y de 59.48 (18.79) años en el sexo masculino.

De entre los 261 casos que fueron finalmente analizados, la prevalencia de microsangrados fue de 21.1% (n=55). Un total de 19 (7.3%) pacientes tuvieron un puntaje de MARS >5 puntos. Aunque con una leve tendencia hacia el sexo femenino, la prevalencia de microsangrados no fue estadísticamente distinta entre sexos (23.6% vs 17.9%, en mujeres vs hombres, respectivamente; p=0.265).

La leucopatía (cualquier severidad) se encontró en 247 (94.6%) pacientes. La mediana de la escala de Fazekas fue de 3 (RIC: 2-4 puntos). Un total de 79 (28.4%) pacientes tuvieron una puntuación de la escala de Fazekas  $\geq 4$  puntos.

Aunque con una tendencia no significativa, la presencia de microsangrados no fue diferente entre los pacientes con leucopatía (21.9%) en comparación con los pacientes sin esta condición (7.1%) (p=0.189). En cambio, la presencia de microsangrados fue más frecuente entre los pacientes con leucopatía y Fazekas  $\geq 4$  (31.0%) en comparación con los pacientes sin esta condición (17.4%) (p=0.016).

La prevalencia de microsangrados fue más frecuente entre los pacientes con antecedente de coronariopatía (36.8%), que sin este antecedente (16.7%) (p=0.001). También fue más frecuente la presencia de microsangrados entre pacientes hipertensos que sin este antecedente (26.3% vs 15.3%, respectivamente; p=0.03). Adicionalmente y como era de esperarse, los microsangrados se encontraron en 39.4% de los pacientes con fibrilación auricular, frente a 18.4% de sujetos sin este factor (p=0.006). Adicionalmente el uso de clopidogrel (34.2% vs

18.8%,  $p=0.03$ ) y DOACs (43.8% vs 19.6%,  $p=0.022$ ) se asociaron con la presencia de microsangrados, pero no el uso de cumarínicos (15.4% vs 22.1%,  $p=0.34$ ).

En un análisis multivariable mediante regresión logística binaria ajustado por sexo, factores de riesgo y uso de medicamentos antitrombóticos (i.e., antiagregantes y anticoagulantes), los factores asociados de forma independiente y significativa con la presencia de microsangrados fueron el antecedente de coronariopatía (OR: 2.494, IC del 95%: 1.272-4.891;  $p=0.008$ ) y la edad >60 años (OR: 2.329, IC del 95%: 1.190-4.558;  $p=0.014$ ). En cambio, en otro modelo ajustado por las mismas variables, el único factor asociado de forma independiente a una puntuación en la escala MARS  $\geq 6$  fue la presencia de leucopatía con Fazekas  $\geq 4$  (OR: 3.315, IC del 95%: 1.287-8.538;  $p=0.013$ ).

## 9. DISCUSIÓN

La prevalencia de microsangrados cerebrales en pacientes con enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico fue de 21.1%, lo cual es comparable a la encontrada en poblaciones chinas y tailandesas (36). La prevalencia varía de manera importante según la etnicidad (37), en poblaciones asiáticas quizá vaya de la mano con la alta ocurrencia de aterosclerosis intracraneal (38), un fenómeno que probablemente también predomine en población mexicana.

La presencia de microsangrados fue más frecuente entre los pacientes con leucopatía y Fazekas  $\geq 4$  (31.0%) en comparación con los pacientes sin esta condición (17.4%) este hallazgo fue estadísticamente significativo ( $p=0.016$ ), lo cual probablemente refleja el origen de la microangiopatía como común denominador para ambas condiciones (39).

La prevalencia de microsangrados fue más frecuente entre los pacientes con antecedente de coronariopatía (36.8% vs. 16.7%,  $p=0.001$ ). Esta asociación apoya lo previamente descrito respecto a la relación fisiopatológica entre la enfermedad de pequeño vaso (enfermedad de sustancia blanca, infartos lacunares silentes y microsangrados cerebrales) y la enfermedad coronaria cardiaca (40). El proceso de inflamación y aterosclerosis parecería afectar diversos lechos vasculares expuestos a los mismos factores de riesgo, muy probablemente secundario a inflamación crónica y daño endotelial.

La hipertensión arterial sistémica, la edad de  $> 60$  años y la presencia de fibrilación auricular fueron importantes factores de riesgo para el desarrollo de microsangrados, algo ya bien documentado en múltiples estudios internacionales (41).

Es interesante el hallazgo que el uso de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes orales no cumarínicos se asociaron de manera significativa con la presencia de microsangrados cerebrales, probablemente por afectación de diferentes vías de la coagulación y hemostasia.

La escala de MARS permitió detectar que 7.3% de los pacientes tuvieron gran carga lesional de microsangrados cerebrales.

En cuanto a las limitaciones de este estudio fue su carácter retrospectivo y el hecho de que se incluyeron pacientes con infarto cerebral que tuvieran resonancia magnética cerebral con secuencia específica para ver microsangrados cerebrales (eco gradiente o SWAN).

Sin embargo, es el primer estudio que evalúa la prevalencia de microsangrados cerebrales en población mexicana con infarto agudo.

## **10. CONCLUSIONES**

La prevalencia de microsangrados cerebrales en un grupo de pacientes con enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico fue de 21.1%.

La edad, la presencia de fibrilación auricular, hipertensión y enfermedad de sustancia blanca avanzada, así como el uso de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes no cumarínicos fueron variables independientes asociadas al desarrollo de microsangrados cerebrales.

Es importante mencionar que la mayoría de estos factores son modificables.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Arauz A, Marquez-Romero JM, Barboza MA, et al. Mexican-National Institute of Neurology and Neurosurgery-Stroke Registry: Results of a 25-Year Hospital-Based Study. *Front Neurol.* 2018;9:207.
2. Cantú-Brito C, Majersik JJ, Sánchez BN, et al. Hospitalized stroke surveillance in the community of Durango, Mexico: the brain attack surveillance in Durango study. *Stroke.* 2010;41(5):878-84.
3. Marquez-Romero JM, Arauz A, Góngora-rivera F, Barinagarrementeria F, Cantú C. The burden of stroke in México. *Int J Stroke.* 2015;10(2):251-2.
4. Arauz A, Marquez JM, Artigas C et al. The Mexican Institute of Neurology stroke registry: vascular risk factors, subtypes and long-term prognosis in 4,491 consecutive patients. *Cerebrovasc Dis* 2010; 29(Suppl. 2):197–98.
5. Cantú-Brito C, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM, et al. The first Mexican multicenter register on ischaemic stroke (the PREMIER study): demographics, risk factors and outcome. *Int J Stroke.* 2011;6(1):93-4.
6. León-Jiménez C, Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, et al. Hospital arrival time and functional outcome after acute ischaemic stroke: results from the PREMIER study. *Neurologia.* 2014;29(4):200-9.
7. Gregoire SM, Chaudhary UJ, Brown MM, et al. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds. *Neurology.* 2009;73(21):1759-66.
8. Ungvari Z, Tarantini S, Kirkpatrick AC, Csiszar A, Prodan CI. Cerebral microhemorrhages: mechanisms, consequences, and prevention. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017;312(6):H1128-H1143.
9. Reyes-Melo IR, Cuellar-Gamboa AL, Sandoval-Carrillo CT. Microsangrados cerebrales: Identificación y significado clínico-radiológico. *Rev Mex Neuroci* 2010; 11(2): 168-171.
10. Torres-Gómez E, Onofre-Castillo JJ, Santana-Vela IA, Hernández-Salazar JJ, García-Concha A, Martínez- Aparicio JS et al. Secuencia T2 eco de gradiente versus secuencia ponderada de susceptibilidad angiológica en la

- detección de microhemorragias en pacientes hipertensos. *Anales de Radiología México* 2016;15(2):94-102.
11. Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Krestin GP, Breteler MM, et al. Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2011;42:656-661.
  12. Sveinbjornsdottir S, Sigurdsson S, Aspelund T, Kjartansson O, Eiriksdottir G, Valtysdottir B, et al. Cerebral microbleeds in the population based AGES-Reykjavik study: prevalence and location. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1002-1006.
  13. Lee J, Sohn EH, Oh E, Lee AY. Characteristics of Cerebral Microbleeds. *Dement Neurocogn Disord*. 2018 Sep;17(3):73-82. doi: 10.12779/dnd.2018.17.3.73.
  14. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol* 2009;8:165-174.
  15. Shoamanesh A, Kwok CS, Benavente O. Cerebral microbleeds: histopathological correlation of neuroimaging. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:528-534
  16. Al-Shahi Salman R, Berg MJ, Morrison L, Awad IA; Angioma Alliance Scientific Advisory Board. Hemorrhage from cavernous malformations of the brain: definition and reporting standards. *Stroke* 2008;39:3222-3230.
  17. Gregoire SM, Chaudhary UJ, Brown MM, Yousry TA, Kallis C, Jäger HR, et al. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds. *Neurology* 2009;73:1759-1766.
  18. Cordonnier C, Potter GM, Jackson CA, Doubal F, Keir S, Sudlow CL, et al. Improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS). *Stroke* 2009;40:94-99.
  19. Granger JP. An emerging role for inflammatory cytokines in hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:H923-H924.

20. Shoamanesh A, Preis SR, Beiser AS, Vasan RS, Benjamin EJ, Kase CS, et al. Inflammatory biomarkers, cerebral microbleeds, and small vessel disease: Framingham Heart Study. *Neurology* 2015;84:825-832
21. Jeon SB, Kang DW, Cho AH, Lee EM, Choi CG, Kwon SU, et al. Initial microbleeds at MR imaging can predict recurrent intracerebral hemorrhage. *J Neurol* 2007;254:508-512.
22. Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2008;39:497-502.
23. Wang Z, Soo YO, Mok VC. Cerebral microbleeds: is antithrombotic therapy safe to administer? *Stroke* 2014;45:2811-2817.
24. Altmann-Schneider I, Trompet S, de Craen AJ, van Es AC, Jukema JW, Stott DJ, et al. Cerebral microbleeds are predictive of mortality in the elderly. *Stroke* 2011;42:638-644.
25. Martinez-Ramirez S, Pontes-Neto OM, Dumas AP, Auriel E, Halpin A, Quimby M, et al. Topography of dilated perivascular spaces in subjects from a memory clinic cohort. *Neurology* 2013;80:1551-1556.
26. Moulin S<sup>1</sup>, Cordonnier C<sup>2</sup>. Role of Cerebral Microbleeds for Intracerebral Haemorrhage and Dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019 Jun 19;19(8):51. doi: 10.1007/s11910-019-0969-0.
27. Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, Takahashi A, Itoyama Y. Silent cerebral microbleeds on T2\*-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. *Stroke* 2002;33:1536-1540.
28. Pasi M, Charidimou A, Boulouis G, Auriel E, Ayres A, Schwab KM, et al. Mixed-location cerebral hemorrhage/microbleeds: underlying microangiopathy and recurrence risk. *Neurology* 2018;90:e119-e126.
29. Renard D. Cerebral microbleeds: a magnetic resonance imaging review of common and less common causes. *Eur J Neurol* 2018;25:441-450.
30. Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, Takahashi A, Itoyama Y. Silent cerebral microbleeds on T2\*-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. *Stroke* 2002;33:1536-1540.

31. Boyano I, Bravo N, Miranda J, Gil-Gregorio P, Olazarán J.  
Brain microbleeds: Epidemiology and clinical implications. *Neurologia*. 2018 Oct;33(8):515-525.
32. Torres-Arreola LDP, Valenzuela-Flores AA, Villa-Barragán JP.  
Characterization of stroke patients attended at IMSS hospitals in Mexico City. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2018;56(1):18-25.
33. Ruiz-Sandoval JL, Briseño-Godínez ME, Chiquete-Anaya E, et al. Public and Private Hospital Care Disparities of Ischemic Stroke in Mexico: Results from the Primer Registro Mexicano de Isquemia Cerebral (PREMIER) Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(2):445-453.
34. Cruz C, Campuzano-Rincón JC, Calleja-Castillo JM, et al. Temporal Trends in Mortality from Ischemic and Hemorrhagic Stroke in Mexico, 1980-2012. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(4):725-732.
35. Cantú-Brito C, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM, et al. Acute care and one-year outcome of Mexican patients with first-ever acute ischemic stroke: the PREMIER study. *Rev Neurol*. 2010;51(11):641-9.
36. Artit Potigumjon, Arvemas Watcharakorn, Pornpatr A. Dharmasaroja  
Prevalence of Cerebral Microbleeds in Thai Patients with Ischemic Stroke *J Neurosci Rural Pract*. 2017 Apr-Jun; 8(2): 216–220.
37. Koennecke HC. Cerebral microbleeds on MRI: Prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology*. 2006;66:165–71.
38. Banerjee C, Chimowitz MI. Stroke Caused by Atherosclerosis of the Major Intracranial Arteries. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):502-513
39. de Havenon A, Meyer C, McNally JS, Alexander M, Chung L. Subclinical Cerebrovascular Disease: Epidemiology and Treatment. *Curr Atheroscler Rep*. 2019 Jul 27;21(10):39.
40. Kim BJ, Lee SH, Kim CK, Ryu WS, Kwon HM, Choi SY, Yoon BW.  
Advanced coronary artery calcification and cerebral small vessel diseases in the healthy elderly. *Circ J*. 2011;75(2):451-6.

41. Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, Dickson DW, Middlebrooks EH, Meschia JF. CNS small vessel disease: A clinical review. *Neurology*. 2019 11;92(24):1146-1156.

## 12. ANEXOS

### Escala visual análoga de MARS (Microbleed Anatomical Rating Scale)

Gregoire SM, Chaudhary UJ, Brown MM, Yousry TA, Kallis C, Jäger HR, Werring DJ. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds. *Neurology*. 2009 Nov 24;73(21):1759-66.

**Patient ID:**  Date of Birth    /    /    Date of MRI    /    /   

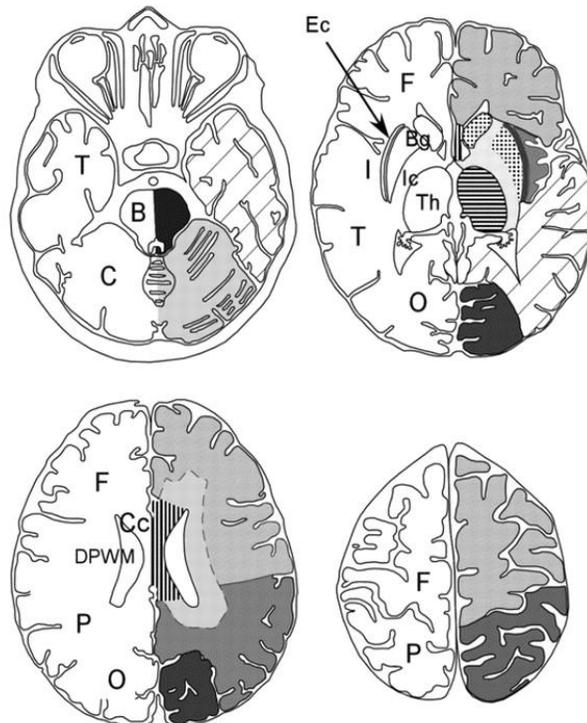
**DEFINITE MICROBLEEDS:** Small, round, well-defined, hypointense on GRE T2\*; 2-10 mm; not well seen on T2

**MICROBLEED MIMICS**

- Vessels: linear / curvilinear lesions in subarachnoid space, usually cortical or juxta-cortical (visible on T2)
- Mineralization in globi pallidi or dentate nuclei: symmetrical hypointensities (may be bright flecks on CT)
- Haemorrhages within area of infarction (look at the T2, FLAIR or DWI sequences to identify infarction)
- Air-bone interfaces: frontal / temporal lobes (check adjacent GRE T2\* slices to clarify)
- Partial volume artifact at the edges of the cerebellum (check adjacent GRE T2\* to clarify)
- Small haemorrhages close to a large ICH (visible on GRE T2\*) or to an infarct (visible on T2, FLAIR or DWI)

Right     Left

		DEFINITE		POSSIBLE	
		R	L	R	L
<b>Infratentorial TOTAL</b>	Brainstem (B)				
	Cerebellum (C)				
<b>Deep TOTAL</b>	Basal Ganglia (Bg)*				
	Thalamus (Th)				
	Internal Capsule (Ic)				
	External Capsule (Ec)				
	Corpus Callosum (Cc)				
	Deep and periventricular WM (DPWM)				
<b>Lobar** TOTAL</b>	Frontal (F)				
	Parietal (P)				
	Temporal (T)				
	Occipital (O)				
	Insula (I)				
<b>TOTALS</b>					



\* (Caudate, Lentiform), \*\*Lobar regions include cortex and subcortical white matter

## Escala visual de Fazekas

Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. AJR Am J Roentgenol. 1987 Aug;149(2):351-6.

### On-line Table: Fazekas visual scale score

#### Fazekas visual scale score

##### Periventricular white matter

0: Absence

1: "Caps" or "pencil lining"

2: Smooth "halo"

3: Irregular periventricular hyper-intensity extending into deep white matter

##### Deep white matter

0: Absence

1: Punctate foci

2: Beginning confluence of foci

3: Large confluent areas