



REVISIÓN

Microhemorragias cerebrales: epidemiología e implicaciones clínicas



I. Boyano^a, N. Bravo^b, J. Miranda^b, P. Gil-Gregorio^c y J. Olazarán^{b,*}

^a Servicio de Geriátría, Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, España

^b Servicio de Neurología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^c Servicio de Geriátría, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, España

Recibido el 26 de enero de 2016; aceptado el 22 de abril de 2016

Accesible en línea el 22 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Angiopatía amiloide cerebral;
Deterioro cognitivo;
Enfermedad cerebrovascular;
Enfermedad de Alzheimer;
Lipohialinosis;
Microhemorragias cerebrales

Resumen

Introducción: Las microhemorragias cerebrales (MHC) son depósitos de hemosiderina, fagocitados por macrófagos, que se visualizan como imágenes hipointensas en determinadas secuencias de adquisición T2 de resonancia magnética cerebral. Existen muchas incógnitas acerca de su fisiopatología y significado clínico.

Desarrollo: Revisión bibliográfica de los principales estudios epidemiológicos, clínicos y anatómopatológicos de MHC en la población general, en pacientes con enfermedad o riesgo vascular y en pacientes con deterioro cognitivo. Descripción de la prevalencia, factores de riesgo, mecanismos fisiopatológicos y posibles implicaciones clínicas de las MHC.

Conclusiones: La prevalencia de las MHC es muy variable (3-27% en la población general, 6-80% en pacientes con enfermedad o riesgo vascular, 16-45% en pacientes con deterioro cognitivo). Las MHC se asocian a la edad, a la enfermedad de Alzheimer y, en particular, a la enfermedad vascular (hemorrágica o isquémica) cerebral. El sustrato patológico es la lipohialinosis (MHC subcorticales) o la angiopatía amiloide cerebral (MHC lobulares). Las MHC contribuyen al deterioro cognitivo, posiblemente a través de una desconexión córtico-subcortical e intracortical, y se asocian a una mayor mortalidad, especialmente de causa vascular. Las MHC aumentan el riesgo de sufrir hemorragia cerebral, especialmente en pacientes con múltiples MHC lobulares (probable angiopatía amiloide cerebral), por lo que el tratamiento anticoagulante podría estar contraindicado en estos pacientes. En pacientes con menor riesgo de sangrado, los nuevos anticoagulantes orales y la realización de un seguimiento combinado —clínico y mediante resonancia magnética— podrían ser útiles en la toma de decisiones.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier@mariawolff.es (J. Olazarán).

KEYWORDS

Cerebral amyloid angiopathy;
Cognitive impairment;
Cerebrovascular disease;
Alzheimer disease;
Lipohyalinosis;
Brain microbleeds

Brain microbleeds: Epidemiology and clinical implications**Abstract**

Introduction: Brain microbleeds (BMB) are haemosiderin deposits contained within macrophages, which are displayed as hypointense images in some T2-weighted magnetic resonance imaging sequences. There are still many questions to be answered about the pathophysiology and clinical relevance of BMB.

Development: We conducted a literature review of the main epidemiological, clinical, and anatomical pathology studies of BMB performed in the general population, in patients at risk of or already suffering from a vascular disease, and in patients with cognitive impairment. We analysed the prevalence of BMB, risk factors, and potential pathophysiological mechanisms and clinical implications.

Conclusions: The prevalence of BMB is highly variable (3%-27% in the general population, 6%-80% in patients with vascular risk factors or vascular disease, and 16%-45% in patients with cognitive impairment). BMB are associated with ageing, Alzheimer disease (AD), and in particular haemorrhagic or ischaemic cerebrovascular disease. The pathological substrate of BMB is either lipohyalinosis (subcortical BMB) or cerebral amyloid angiopathy (lobar BMB). BMB exacerbate cognitive impairment, possibly through cortical-subcortical and intracortical disconnection, and increase the risk of death, mostly due to vascular causes. BMB also increase the risk of cerebral haemorrhage, particularly in patients with multiple lobar BMB (probable cerebral amyloid angiopathy). Therefore, anticoagulant treatment may be contraindicated in these patients. In patients with lower risk of bleeding, the new oral anticoagulants and the combination of clinical and magnetic resonance imaging follow-up could be helpful in the decision-making process.

© 2016 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Apenas transcurridas dos décadas desde las primeras descripciones, pocos fenómenos neurorradiológicos han sido objeto de tanta atención y especulación como las microhemorragias cerebrales (en castellano estricto microhemorragias encefálicas, en adelante MHC). Con frecuencia reportadas en los informes de resonancia magnética (RM) cerebral, las MHC generan temor en el paciente e incertidumbre en los profesionales. ¿Son las MHC meros «testigos inocentes» de la enfermedad vascular cerebral o, por el contrario, conllevan implicaciones en cuanto a la sintomatología, el pronóstico y el tratamiento de los pacientes? Sobre la base de ciertos mecanismos fisiopatológicos comunes, se ha llegado a proponer que las MHC podrían ser la conexión fisiopatológica —una suerte de «eslabón perdido»— entre la enfermedad vascular cerebral y la enfermedad de Alzheimer (EA), que vendría a explicar la alta coexistencia de estas dos entidades¹.

A través de la revisión de la literatura existente, este artículo tiene por objetivo describir la prevalencia, localización y factores de riesgo de las MHC. Se pretende así avanzar en el conocimiento de la fisiopatología de las MHC, de sus posibles repercusiones clínicas y, eventualmente, de sus implicaciones terapéuticas.

Definición y sustrato patológico

Las MHC son depósitos macrofágicos de hemosiderina que aparecen magnificados como imágenes negras, redondas u

ovoideas de menos de 10 mm de diámetro tras la aplicación de secuencias de adquisición T2* de RM. Ordenadas de menor a mayor sensibilidad para la detección de las MHC, estas secuencias son las de tipo *spin-echo* (SE), eco de gradiente (GE), *gradient-recalled echo* (GRE), GRE eco planar (GRE-EPI) y secuencia de susceptibilidad (SWI). La sensibilidad también aumenta si se aplica la técnica de alta resolución espacial acelerada en 3 dimensiones (3D)², se aumenta la fuerza del campo magnético, se aumenta el grosor del corte, o se disminuye la distancia entre cortes³. Los criterios para la detección de las MHC han variado con el paso del tiempo, quedando establecidos en 2009, tras una reunión de expertos (tabla 1)⁴. Una definición precisa del tamaño de las MHC no influye en la detección, aunque su tamaño suele estar estandarizado entre 5 y 10 mm en secuencia T2*-GRE⁵.

Los primeros estudios necrópsicos de las MHC fueron realizados en cerebros de pacientes que habían fallecido debido a hemorragia cerebral intraparenquimatosa macroscópica (en adelante, hemorragia cerebral [HC]). En estos estudios se constató que los vasos próximos a las MHC presentaban dos patrones bien diferenciados desde el punto de vista histopatológico, que se describen a continuación⁶.

Lipohyalinosis (angiopatía hipertensiva, arteriolosclerosis o lipofibrohalinosis). La lipohyalinosis es una afección focal y segmentaria de la pared de los vasos que está relacionada con los factores de riesgo vascular, en especial con la hipertensión arterial (HTA). Suele observarse en las pequeñas arterias perforantes de los núcleos grises subcorticales y de la sustancia blanca profunda, probablemente debido a que esos vasos soportan una mayor presión

Tabla 1 Criterios para la identificación de las microhemorragias cerebrales

<p>Imágenes negras, redondeadas u ovoides</p> <p>Observadas en secuencias T2* de RM cerebral</p> <p>Con efecto de expansión (<i>blooming</i>)</p> <p>No hiperintensas en secuencias T1 o T2</p> <p>Al menos la mitad de la imagen está rodeada por parénquima cerebral</p> <p>Con características diferentes a los depósitos de hierro, calcio, hueso o vasos sanguíneos</p> <p>La historia clínica excluye un daño axonal difuso traumático</p>
<p>RM: resonancia magnética.</p> <p>Adaptada de Greenberg et al.⁴.</p>

arterial. La membrana basal se duplica, se rompe la barrera hematoencefálica (BHE) y se deposita material fibrinoide proteínico bajo la capa íntima. En las lesiones más avanzadas existe además un engrosamiento de la pared del vaso con presencia de fibroblastos, depósito de colágeno (que reemplaza a las células musculares y da lugar al aspecto hialino o transparente de la pared del vaso) y reducción progresiva de la luz. Puede haber aumento de los lípidos intramurales y, en ocasiones, se forman falsos aneurismas (microaneurismas) debido a la rotura de la capa media vascular (aneurismas miliares de Charcot-Bouchard)^{7,8}.

Angiopatia amiloide cerebral (AAC). La AAC se asocia sobre todo a la edad, pero también a la EA, y puede aparecer con un patrón de herencia autosómico dominante. Se caracteriza por el depósito de proteína β -amiloide ($A\beta$) en las capas media y adventicia de las pequeñas arterias y capilares de las leptomeninges, la corteza y la unión entre la sustancia gris y la sustancia blanca cerebral. El depósito de $A\beta$ produce un estrechamiento de la luz, disminuye la reactividad vascular y puede dar lugar a sangrados por rotura directa de la pared del vaso o a través de la formación de microaneurismas⁹. En cerebros con AAC y HC lobular, es frecuente encontrar macrófagos cargados con hemosiderina o pequeñas hemorragias cerebrales extendidas por toda la corteza cerebral¹⁰. En un reciente estudio prospectivo realizado en pacientes con AAC se ha podido demostrar la aparición de nuevas MHC en las zonas con mayor carga de amiloide cerebral¹¹.

Las MHC son, por tanto, el resultado de pequeñas extravasaciones hemáticas debidas a la rotura de la pared de arterias pequeñas, arteriolas o capilares, ya sea debido a lipohialinosis, a microaneurismas o AAC. La lipohialinosis da lugar a MHC localizadas en los ganglios basales, el tálamo, el tronco y el cerebelo, mientras que la AAC da lugar a MHC localizadas en la corteza cerebral, la sustancia blanca periventricular y profunda y el cerebelo. No es raro que la lipohialinosis y la AAC coexistan, sobre todo en las personas ancianas, en cuyo caso pueden encontrarse MHC con un patrón de distribución mixto (lobular y profundo). El mecanismo de las MHC y de las HC es probablemente el mismo. Al igual que las MHC, las HC se originarían a partir de la rotura de una o dos pequeñas arterias, a la que se sumaría la rotura secundaria o «en cadena» de otras arterias^{7,12}.

Existe además una estrecha relación entre las MHC y la enfermedad isquémica cerebral. En estudios necrópsicos las

microhemorragias se asocian, en la mayoría de los casos, a pequeñas áreas de necrosis tisular, tanto en presencia de lipohialinosis^{6,13,14} como de AAC¹⁵. En pacientes con enfermedad de Binswanger (EB) se han encontrado MHC en el interior de las lesiones isquémicas, así como lesiones isquémicas rodeando las MHC¹⁶.

Los hallazgos hasta aquí descritos, junto con el avance en el conocimiento de los mecanismos implicados en la BHE, han dado lugar a una clasificación más amplia de las MHC^{17,18}:

MHC primarias: aparecen como resultado de la rotura de la pared de arterias pequeñas o de arteriolas (debido a lipohialinosis o a AAC) o como consecuencia de la alteración en alguno de los componentes de la BHE capilar (uniones estrechas, membrana basal, pericitos, astrocitos).

MHC secundarias: serían la consecuencia de la transformación hemorrágica de pequeños infartos isquémicos.

Epidemiología

Los estudios epidemiológicos han arrojado luz sobre la prevalencia, localización y factores de riesgo de las MHC y han permitido confirmar y ahondar en los mecanismos fisiopatológicos arriba expuestos. Se resumen a continuación los resultados de los principales estudios epidemiológicos que han evaluado de forma sistemática las MHC.

Estudios en la población

En los estudios realizados en la población o en sujetos sanos se ha obtenido una prevalencia de MHC del 3-27%, variabilidad que se explica por la heterogeneidad demográfica y por las diferencias en la metodología de adquisición y procesamiento de las imágenes de RM¹⁹⁻²⁶. Las MHC se han asociado de forma sólida al envejecimiento, a la HTA y a las lesiones de sustancia blanca (leucoaraiosis). Con menor fuerza se han descrito asociaciones entre la MHC y el sexo masculino, el tabaquismo, la DM, el rendimiento cognitivo y los haplotipos $\epsilon 4$ y $\epsilon 2$ del gen de la apolipoproteína E (*APOE*) (tabla 2).

El estudio de mayor tamaño muestral (Estudio de Rotterdam) permitió un análisis diferenciado de las MHC «estrictamente lobulares» (sin MHC profundas asociadas) y de las MHC profundas o infratentoriales, que confirmó la existencia de mecanismos fisiopatológicos diferentes en función de la localización de las MHC: las MHC lobulares se asociaron a los haplotipos $\epsilon 4$ y $\epsilon 2$ del gen *APOE* y la tensión arterial (TA) diastólica elevada, mientras que las MHC subcorticales se asociaron a la presencia de infarto lacunar, al tabaquismo y a la TA sistólica elevada²⁴.

Estudios en pacientes con enfermedad o riesgo vascular

Los estudios han sido realizados sobre todo en pacientes con enfermedad cerebrovascular (ECV) y han dado lugar a cifras de prevalencia de MHC muy variables (6-80%), generalmente superiores a las obtenidas en la población (tabla 2). Las prevalencias más altas se encontraron en un estudio realizado

Tabla 2 Estudios de microhemorragias cerebrales realizados en la población o en personas sanas

Población/estudio	N	Edad media (DE o rango)	Mujeres (%)	Parámetros RM	MHC (%)	MHC lobulares (%)	MHC profundas (%)	Observaciones	Referencia
Personas procedentes del censo, sin enfermedad neurológica o psiquiátrica (Graz, Austria)	280	60,0 (44-79)	46,8	1,5 T, T2* GE	6,4	NE	NE	Las MHC se asociaron a la edad, HTA, infarto lacunar y leucoaraiosis	Roob et al. ¹⁹
Personas asintomáticas que recibieron un chequeo médico en un hospital de Gunma (Japón)	450	52,9 (7,7)	36,0	1,0 T, T2* GE	3,1	1,1	NE	Las MHC se asociaron a HTA y tabaquismo	Tsushima et al. ²⁰
Pacientes con RM craneal realizada en un hospital de Gunma (Japón)	2019	56,6 (15,9)	43,5	1,0 T, T2* GE	9,8	4,6	8,0	Las MHC se asociaron a la edad, HTA, DM, ACV isquémico, ACV hemorrágico y leucoaraiosis	Tsushima et al. ²¹
Participantes del subestudio de rendimiento cognitivo y RM craneal del Estudio Framingham (EE. UU.)	472	64,4 (12,4)	65,0	1,0 T, T2* GE	4,7	3,4	1,7	Las MHC se asociaron a la edad y el sexo masculino; en el análisis ajustado no se encontró asociación entre las MHC y la HTA, DM o DL	Jeerakathil et al. ²²
Personas nacidas entre 1907 y 1935 que vivían en Reykjavic (Islandia) en 1967	1962	76,0 (6,0)	36,8	1,5 T, T2* GRE-EPI	11,1	6,7 ^a	NE	Las MHC se asociaron a la edad, sexo masculino, APOE ε4 y ACV (AIT incluido)	Sveinbjornsdottir et al. ²³
Personas sin demencia de Rotterdam (Holanda)	3979	60,3 (8,7)	54,4	1,5 T, T2* GRE	15,3	10,4 ^a	4,9	Las MHC se asociaron a la edad; las MHC profundas se asociaron a infarto lacunar, lesión de sustancia blanca, HTA, tabaquismo y TA sistólica; las MHC estrictamente lobulares se asociaron a la TA diastólica, leucoaraiosis, APOE ε4 y APOE ε2ε2	Poels et al. ²⁴
Personas sin enfermedad neurológica a las que se realizó un chequeo cerebral en un hospital de Saga (Japón)	1.279	59,0 (27-85)	53,4	1,5 T, T2* GE	7,7	2,8 ^a	3,8 ^b	Las MHC se asociaron a la edad, HTA, DM, atrofia cerebral, infarto lacunar y leucoaraiosis; las MHC profundas se asociaron a peor rendimiento cognitivo (análisis ajustado)	Yakushiji et al. ²⁵
Personas sin demencia del norte de Manhattan (EE. UU.)	197	84,2 (5,0)	67,5	1,5 T, T2* GRE	27,2	20,8	NE	Se documentó un deterioro en las funciones ejecutivas en los 5 años previos en los sujetos que tenían ≥ 2 MHC lobulares	Meier et al. ²⁶

ACV: accidente cerebrovascular; APOE: gen de la apolipoproteína E; DE: desviación estándar; DL: dislipidemia; DM: diabetes mellitus; EE. UU.: Estados Unidos de Norteamérica; EPI: *echo-planar imaging*; GE: *gradient echo*; GRE: *gradient-recalled echo*; HTA: hipertensión arterial; MHC: microhemorragias cerebrales; N: tamaño de la muestra; NE: no especificado; RM: resonancia magnética; T: tesla; TA: tensión arterial.

^a Sujetos con MHC solo lobulares.

^b Sujetos con MHC solo profundas.

Tabla 3 Estudios de MHC realizados en pacientes con enfermedad o riesgo vascular

Población/estudio	N	Edad media (DE)	Mujeres (%)	Parámetros RM	MHC (%)	MHC lobulares (%)	MHC profundas (%)	Observaciones	Referencia
Pacientes con ACV isquémico (n = 66), IM (n = 69) o EAP (n = 86) de 2 hospitales de Holanda	221	62,0 (11,7)	31,2	1,5 T, T2* GE	5,9	1,8	4,1	Las lesiones hemorrágicas (MHC más infartos lacunares hemorrágicos) se asociaron al grupo de estudio (ACV 26%, IM 4%, EAP 13%) y a la leucoaraiosis	Kwa et al. ⁸
Pacientes con HC profunda o infarto lacunar reclutados de forma consecutiva en un hospital de Hakodate (Japón)	337	66,0 (10,4)	43,3	1,5 T, T2* GE	NE	NE	NE	La presencia de ≥ 5 MHC se asoció a mayor riesgo de recurrencia de HC profunda o de infarto lacunar	Imaizumi et al. ²⁸
Pacientes con ACV isquémico (AIT incluido) de un hospital de Calgary (Canadá)	236	NE	44,9	3 T* EPI o GE	19,1	NE	NE	Las MHC se asociaron a la edad, HTA, DM y leucoaraiosis y a nuevo ACV incapacitante o mortal o a la mortalidad tras un seguimiento de 18 meses	Boulanger et al. ²⁹
Pacientes con ACV (AIT incluido) de una unidad de ictus de Leuven (Bélgica)	487	72,0 (9,0)	39,4	1 (n = 139), 1,5 (n = 244) o 3 (n = 104) T, T2* GE	26,5			Las MHC se asociaron a ACV importante y a la leucoaraiosis; MHC lobares o mixtas (lobares y no lobares) se asociaron a recurrencia de ACV (seguimiento medio de 2,2 años)	Thijs et al. ³⁰
Sujetos con alto riesgo vascular incluidos en un ensayo clínico con pravastatina en Leiden (Holanda)	439	77,0 (3,0)	44,1	1,5 T, T2* GRE	24,1	17,1	NE	Las MHC infratentoriales se asociaron a peor rendimiento en pruebas de memoria y en las actividades instrumentales de la vida diaria	van Es et al. ³¹
Personas sin demencia con enfermedad de pequeño vaso de una cohorte de Nijmegen (Holanda)	500	65,6 (8,8)	43,2	1,5 T, T2* GE	10,4	9,0	2,6	Las MHC se asociaron a mayor edad, leucoaraiosis e infartos lacunares y a menor atención y velocidad psicomotora (análisis ajustado)	van Norden et al. ³²
Pacientes con ACV isquémico y FA no valvular reclutados de forma consecutiva en un hospital de Seúl (Corea del Sur)	504	70,0 (11,0)	42,9	3,0 T, T2* GRE	30,8	12,3 ^a	8,1 ^b	La presencia de ≥ 5 MHC se asoció a mortalidad por ACV isquémico o por cualquier causa; las MHC «estrictamente lobares» se asociaron a mortalidad por ACV hemorrágico	Song et al. ³³
Pacientes con ACV isquémico no cardioembólico reclutados de forma consecutiva en un hospital de Seúl (Corea del Sur)	1137	65,0 (12,0)	37,7	3,0 T, T2* GRE	30,8	3,2 ^a	27,6	Las MHC se asociaron a la edad; las MHC «estrictamente lobulares» se asociaron a la edad y las MHC profundas o infratentoriales se asociaron a HTA, ACV, tabaquismo y rigidez arterial	Song et al. ³⁴

Tabla 3 (continuación)

Población/estudio	N	Edad media (DE)	Mujeres (%)	Parámetros RM	MHC (%)	MHC lobulares (%)	MHC profundas (%)	Observaciones	Referencia
Pacientes con AIT o ictus isquémico «menor» con tratamiento antiagregante o anticoagulante de un hospital de Utrecht (Holanda)	328	65,0 (12,0)	58.2	0,5-1,5 T, T2* GE	11,6	4,6 ^a	5,2 ^b	Las MHC se asociaron a la edad, HTA, TA sistólica, atrofia cerebral, infartos lacunares y leucoaraiosis, pero no a la situación cognitiva o funcional en una evaluación telefónica al cabo de 4 años	Brundel et al. ³⁵
Pacientes con enfermedad de pequeño vaso, sin demencia, de un hospital de Japón	480	72,4 (8,6)	46,6	1,5 T, T2* GRE	32,	12,8	28,4	Las MHC subcorticales y lobulares (pero no las infratentoriales) se asociaron a un peor rendimiento cognitivo, con independencia de las lesiones isquémicas	Yamashiro et al. ³⁶
Pacientes con ACV isquémico reclutados de forma consecutiva en un hospital de Seúl (Corea del Sur)	225	68.6 (13.7)	45.3	3,0 T, T2* GRE	38,7	NE	NE	Las MHC se asociaron a la edad, HTA y leucoaraiosis; en el análisis ajustado, las MHC infratentoriales se asociaron a un peor pronóstico funcional al alta y a los 6 meses	Kim et al. ³⁷

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; *APOE*: gen de la apolipoproteína E; DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; EB: enfermedad de Binswanger; ECV: enfermedad cerebrovascular; EPI: *echo-planar imaging*; FA: fibrilación auricular; FE: funciones ejecutivas; GE: *gradient echo*; GRE: *gradient-recalled echo*; HC: hemorragia cerebral; HTA: hipertensión arterial; IM: infarto de miocardio; MHC: microhemorragias cerebrales; N: tamaño de la muestra; NE: no especificado; RM: resonancia magnética; SE: *spin-echo*; T: tesla; TA: tensión arterial.

^a Pacientes con MHC solo lobulares.

^b pacientes con MHC sólo profundas.

en 15 ancianos con HC lobular (80%)²⁷, y en el estudio ya mencionado realizado en ancianos con EB (77%)¹⁶, mientras que la prevalencia más baja (6%) se obtuvo en un estudio que incluyó pacientes con enfermedad vascular no cerebral⁸. Las características y resultados de los estudios de mayor tamaño muestral se resumen en la [tabla 3](#)^{8,28-37}. La frecuencia de MHC suele ser más elevada en los pacientes con HC que en los pacientes con ECV isquémica³⁸, con independencia de que la HC sea lobular^{27,39} o subcortical¹⁴. Cuando coexisten, las MHC y la HC tienden a localizarse en las mismas regiones^{14,27,39}, pero no es raro observar MHC profundas en pacientes con HC lobular⁴⁰.

Se ha encontrado una clara asociación inversa entre la presencia de MHC y el rendimiento cognitivo^{31,32,36}, y también se ha podido constatar una peor situación funcional basal^{31,37} y al cabo de 6 meses en pacientes ingresados por de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico que además presentaban MHC infratentoriales³⁷. Se ha descrito también un aumento en la recurrencia de ACV, tanto isquémico como hemorrágico, en pacientes que presentan MHC^{28,30}. En un estudio realizado en cerebros con AAC se encontró un mayor riesgo de recurrencia de HC lobar en los pacientes que tomaban antiagregantes y este efecto fue mayor a mayor número de MHC³⁹.

Estudios en pacientes con deterioro cognitivo

La prevalencia de MHC en pacientes con deterioro cognitivo es del 16-45%⁴¹⁻⁴⁷ ([tabla 4](#)), rango intermedio entre los rangos observados en la población general ([tabla 2](#)) y en los pacientes con enfermedad o riesgo vascular ([tabla 3](#)). Los estudios realizados en pacientes con EA han mostrado una prevalencia de MHC del 16-39%, superior a la observada en otras demencias neurodegenerativas⁴². La localización de las MHC en la EA es predominante lobular (sustancia gris o sustancia blanca), sin que se haya detectado asociación con los factores de riesgo vascular (FRV), lo cual apoya la existencia de una AAC como sustrato patológico^{16,43,44}. No ha podido demostrarse de forma clara una relación entre MHC y rendimiento cognitivo en la EA^{44,45}. Un estudio en el que se empleó la técnica de RM más sensible (SWI) demostró relación entre las MHC y rendimiento cognitivo, pero la muestra no estaba suficientemente definida desde el punto de vista etiológico⁴⁶.

Expresión clínica de las microhemorragias cerebrales

A la hora de estudiar la posible repercusión clínica de las MHC es crucial separar el papel de la ECV isquémica que, como se ha visto, aparece íntimamente asociada a las MHC. En tres estudios poblacionales (*AGES-Reykjavik Study*, Estudio de Nijmegen y *Rotterdam Scan Study*) se ha constatado una asociación entre MHC y menor rendimiento en áreas cognitivas distintas de la memoria que persiste tras controlar el efecto de las lesiones isquémicas^{32,48,49}, si bien la magnitud del efecto es pequeña (coeficientes de regresión de 0,20-0,25)³³. En un reciente estudio longitudinal retrospectivo se ha encontrado un deterioro en las funciones ejecutivas en

sujetos que tenían ≥ 2 MHC lobulares, durante los 5 años previos a la realización de la RM craneal, pero el efecto de las lesiones isquémicas no se controló²⁶ ([tabla 2](#)).

Se ha constatado también una asociación entre MHC y peor rendimiento cognitivo en pacientes con ECV^{37,50} y en pacientes con demencia vascular subcortical⁵¹. En un reciente metaanálisis que incluyó 15 estudios de casos y controles (10 de ellos realizados en países asiáticos) se encontró una clara asociación entre la presencia de MHC en cualquier localización (con excepción del tronco) y un menor rendimiento en tareas de atención y funciones ejecutivas. A mayor número de MHC el rendimiento cognitivo es menor y los resultados soportan la corrección o el control del papel de las lesiones isquémicas concomitantes, tanto infartos isquémicos como leucoaraiosis⁵².

El posible papel sintomático de las MHC en la EA ha sido menos estudiado. No se encontraron diferencias en el rendimiento cognitivo en un estudio en el que simplemente se comparó el rendimiento de los pacientes con EA y MHC frente a aquellos que no las tenían⁴⁴, ni en otro en el que se analizaron por separado los pacientes que tenían ≥ 3 MHC⁴⁵. Sin embargo, en un estudio en el que se compararon pacientes con ≥ 8 MHC frente a pacientes que no tenían MHC, se encontraron importantes diferencias en el rendimiento cognitivo (test «Mini-mental» 17 vs. 22, $p < 0,05$) y en los marcadores biológicos de EA en el líquido cefalorraquídeo ($A\beta_{42}$ y p -tau), a pesar de que la duración de la enfermedad en los 2 grupos de pacientes era similar. Tras controlar el efecto de la leucoaraiosis y de la atrofia temporal mesial, el grupo con MHC seguía presentando un peor rendimiento en lenguaje y funciones ejecutivas⁵³. Un estudio que utilizó la secuencia SWI encontró un mayor riesgo de desarrollo de demencia en los pacientes con alteración cognitiva leve que tenían MHC⁵⁴.

Los posibles mecanismos fisiopatológicos responsables de la expresión clínica de las MHC apenas han sido estudiados. En un estudio realizado en ratones se demostró una disfunción neuronal y astrocítica transitoria en la proximidad de microhemorragias provocadas⁵⁵. En un estudio de RM de tensor de difusión (DTI) realizado en pacientes con ACL o EA «temprana» se constató una alteración de la sustancia blanca en los pacientes que presentaban ≥ 3 MHC⁴⁵. A la luz de estos hallazgos podríamos pensar que las MHC contribuyen *per se* a desconectar las regiones frontales y subcorticales, o las distintas regiones corticales entre sí, dando lugar al déficit cognitivo. Este mecanismo ha sido ya propuesto para las MHC de origen traumático⁵⁶.

La presencia de MHC se asocia a una mayor mortalidad al cabo de 2-3 años. En una muestra de 1.138 pacientes reclutados de forma consecutiva en una clínica de memoria las MHC se asociaron a un mayor riesgo de fallecimiento, especialmente en el grupo de pacientes con ≥ 3 MHC; en ese grupo el riesgo fue superior al producido por las lesiones isquémicas⁵⁷. En un estudio realizado en pacientes con ACV isquémico y fibrilación auricular no valvular la presencia de ≥ 5 MHC se asoció a mortalidad por ACV isquémico o por cualquier causa, y la presencia de MHC solo lobulares se asoció a mortalidad por ACV hemorrágico³⁴. En otros estudios las MHC profundas o infratentoriales se asociaron a una mayor mortalidad de causa cardiovascular^{58,59}.

Tabla 4 Estudios de microhemorragias cerebrales realizados en pacientes con deterioro cognitivo

Población/estudio	N	Edad media (DE)	Mujeres (%)	Parámetros RM	MHC (%)	MHC lobulares (%)	MHC profundas (%)	Observaciones	Referencia
Pacientes con EA incluidos de forma consecutiva en la clínica de memoria geriátrica de un hospital de Tokyo (Japón)	59	77,3 (6,5)	57,6	1,5 T, T2* GE	32,2	27,1	NE	Las MHC se asociaron a leucoaraiosis, pero no a edad, sexo, HTA, DM, infarto lacunar o rendimiento cognitivo	Hanyu et al. ⁴¹
Pacientes reclutados de forma consecutiva en la unidad de memoria de un hospital de Amsterdam (Holanda)	772	66,0 (11,0)	47,3	1,0 T, T2* GE	16,5	8,5 ^a	NE	Las MHC se asociaron a HC, infartos cerebrales, leucoaraiosis y diagnóstico (DV 65%, ACL 20%, EA 18%, quejas subjetivas 10%, otras demencias 10%)	Cordonnier et al. ⁴²
Pacientes con EA reclutados de forma consecutiva en un hospital de Kyoto (Japón)	50	≈75 (≈8)	66,0	1,5 T, T2* GE	16,0	16,0	0	Las MHC se asociaron a leucoaraiosis, pero no a la edad, sexo, HTA, DM, dislipidemia, tabaquismo, antiagregantes, rendimiento cognitivo o ECV	Nakata-Kudo et al. ⁴³
Pacientes con EA reclutados de forma consecutiva en una unidad de neurología cognitiva de Toronto (Canadá)	80	71,6 (1,0)	NE	1,5 T, T2* GRE	28,8	NE	NE	Las MHC fueron en su mayoría lobulares (91,8%), sobre todo occipitales (56,7%), se correlacionaron con la edad y la leucoaraiosis, pero no con el rendimiento cognitivo ni con los FRV	Pettersen et al. ⁴⁴
Personas con ACL tipo amnésico (n = 29) o EA ligera (n = 38) de una unidad de memoria de un hospital de Utrecht (Holanda)	67	77,9 (7,5)	56,7	3,0 T, T2* GRE-EPI	38,8	17,9 ^a	9,0 ^b	Las MHC se asociaron a la edad, leucoaraiosis e infartos lacunares; se encontró una menor eficiencia de la red neuronal en los pacientes con ≥ 3 MHC, pero no se detectaron diferencias cognitivas	Heringa et al. ⁴⁵
Sujetos con deterioro cognitivo procedentes de un estudio realizado en la población china de Singapur	282	69,8 (6,3)	51,8	3,0 T, T2* SWI	32,3	12,8	NE	Las MHC se asociaron a la edad, infartos lacunares, leucoaraiosis, tratamiento antiagregante, tratamiento anticoagulante y peor rendimiento cognitivo (funciones ejecutivas, atención y praxis constructiva, en especial si ≥ 2 MHC)	Hilal et al. ⁴⁶
Ancianos con demencia neurodegenerativa en una residencia o centro de día de Madrid	148	81,6 (6,7)	79,1	3,0 T, T2* GRE-EPI	44,6	31,1	NE	Las MHC se asociaron a la leucoaraiosis y al diagnóstico de demencia mixta (EA más ECV)	Olazarán et al. ⁴⁷

ACL: alteración cognitiva leve; ACV: accidente cerebrovascular; APOE: gen de la apolipoproteína E; DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus; DV: demencia vascular; EA: enfermedad de Alzheimer; ECV: enfermedad cerebrovascular; EPI: *echo-planar imaging*; FRV: factores de riesgo vascular; GE: *gradient echo*; GRE: *gradient-recalled echo*; HTA: hipertensión arterial; MHC: microhemorragias cerebrales; N: tamaño de la muestra; NE: no especificado; RM: resonancia magnética; T: tesla.

^a Pacientes con MHC solo lobulares.

^b Pacientes con MHC solo profundas.

Implicaciones terapéuticas

El valor de las MHC como marcador de daño vascular y factor de riesgo de futura HC o transformación hemorrágica de infarto isquémico ha sido ampliamente demostrado^{28,60-62} y, aunque con menos fuerza, las MHC se asocian también a un mayor riesgo de episodios cerebrovasculares isquémicos^{28,30,63,64}. Además, la existencia de MHC lobulares aumenta la sensibilidad para la detección de la AAC, sobre todo en pacientes con ACV previo⁶⁵. Por tanto, la presencia de MHC obliga a un control estrecho de los factores de riesgo vascular (en especial de la HTA) y a una atenta vigilancia de posible incidencia o recurrencia de ACV hemorrágico o isquémico, así como de la posible transformación hemorrágica en pacientes que han padecido ACV isquémico.

Como doble marcador de riesgo isquémico y hemorrágico, las MHC nos sitúan en una delicada situación a la hora de plantear un tratamiento antiagregante o anticoagulante. Los estudios de cohortes demuestran que el tratamiento antiagregante y, en mayor medida, el tratamiento con dicumarínicos, aumentan el riesgo de HC en pacientes con MHC⁶⁶. En pacientes con HC lobular que presentan además un número elevado de MHC lobulares la anticoagulación está contraindicada, debido a la sospecha de AAC con alto riesgo de resangrado^{38,65,67}. En situaciones menos claras (número escaso de MHC, localización no lobular) deberá tomarse una decisión de forma individualizada, sopesando el riesgo de futuros episodios isquémicos y/o hemorrágicos⁶⁸. Si se opta por la anticoagulación (por ejemplo, en caso de prótesis valvular metálica), parece razonable utilizar los nuevos anticoagulantes (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán), que conllevan menos riesgo de HC. El estudio *Clinical Relevance of Microbleeds in Stroke* permitirá conocer mejor la utilidad de las MHC para predecir el riesgo de futura HC en pacientes con fibrilación auricular anticoagulados⁶⁹.

La creciente sensibilidad y disponibilidad de la RM para la detección de MHC ofrece interesantes posibilidades clínicas que se deben investigar. En pacientes anticoagulados la constatación de un empeoramiento clínico, asociado a un aumento en el número de MHC, podría ser un criterio práctico para retirar la anticoagulación⁷⁰. La presencia de MHC se asocia a un ligero aumento del riesgo de HC en pacientes con ACV isquémico que reciben tratamiento trombolítico, pero no constituyen una contraindicación formal⁷¹⁻⁷³.

Conclusiones

Las MHC aumentan con la edad, los FRV (en especial la HTA), la EA y, sobre todo, la ECV. Su sustrato patológico es la lipohialinosis, de localización preferentemente subcortical e infratentorial, y la angiopatía amiloide, de localización preferentemente lobular y cerebelosa. Las MHC y la isquemia cerebral comparten mecanismos fisiopatológicos, y su relación es probablemente bidireccional. Por razones no bien comprendidas un mismo tipo de enfermedad vascular podría producir isquemia, hemorragia o ambas en el paciente individual.

Las MHC aumentan el riesgo de sufrir episodios cerebrovasculares (HC o ACV isquémico) y aumentan la mortalidad, ya sea en sujetos asintomáticos o en pacientes con episodios

cerebrovasculares previos, con un riesgo más elevado cuanto mayor es el número de MHC. Las MHC se asocian también a un mayor riesgo de deterioro cognitivo, tanto en la población general como en los pacientes con ECV, pero no está claro en qué medida este efecto es debido a la enfermedad vascular o a una posible EA. Aunque existen menos estudios, hay datos para pensar que las MHC se asocian un peor pronóstico funcional. La repercusión de las MHC en áreas clínicas distintas a la cognitiva (capacidades funcionales, afectividad, conducta, capacidades motoras) merece más investigación.

La observación de MHC en pacientes que presentan episodios cerebrovasculares conlleva importantes repercusiones diagnósticas y terapéuticas. Como marcadores de daño vascular, las MHC obligan a reforzar las medidas preventivas de ACV isquémico y de HC (en especial el control de la TA), desaconsejando, sobre todo si las MHC son numerosas o lobulares, los estudios diagnósticos invasivos (angiografía cerebral) y el manejo agresivo (cirugía cerebral). En pacientes con MHC la instauración de un tratamiento anticoagulante debe estar claramente justificada, dado que existe un mayor riesgo de HC. En pacientes con MHC lobulares podrían estar también contraindicados los fármacos antiagregantes, especialmente si las MHC son numerosas o si existen otros indicios de AAC (HC previa o hemosiderosis cortical).

Los estudios epidemiológicos, clínicos y anatomopatológicos realizados no permiten confirmar un papel fisiopatológico central de las MHC en la ECV o en la EA, sino que invitan a pensar en las MHC como un fenómeno colateral o residual, indicativo de fragilidad capilar. Esta visión encaja con la aparición de edema vasogénico y de nuevas MHC en pacientes que ya presentaban MHC y que fueron expuestos a fármacos que actúan sobre el amiloide cerebral (inmunoglobulina humana, anticuerpos monoclonales, vacunas). Parece razonable, por tanto, seguir excluyendo de los ensayos clínicos con estos agentes a los pacientes que presentan MHC.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cordonnier C, van der Flier WM. Brain microbleeds and Alzheimer's disease: Innocent observation or key player? *Brain*. 2011;134:335-44.
2. Vernooij MW, Ikram MA, Wielopolski PA, Krestin GP, Breteler MM, van der Lugt A. Cerebral microbleeds: Accelerated 3D T2*-weighted GRE MR imaging versus conventional 2D T2*-weighted GRE MR imaging for detection. *Radiology*. 2008;248:272-7.
3. Nandigam RN, Viswanathan A, Delgado P, Skehan ME, Smith EE, Rosand J, et al. MR imaging detection of cerebral microbleeds: effect of susceptibility-weighted imaging, section thickness, and field strength. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30:338-43.
4. 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;8:165-74.

5. Charidimou A, Jäger HR, Werring DJ. Cerebral microbleed detection and mapping: principles, methodological aspects and rationale in vascular dementia. *Exp Gerontol*. 2012;47:843–52.
6. Fazekas F, Kleinert R, Roob G, Kleinert G, Kapeller P, Schmidt R, et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: Evidence of microangiopathy-related microbleeds. *Am J Neuroradiol*. 1999;20:637–42.
7. Fisher CM. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1971;30:536–50.
8. Kwa VI, Franke CL, Verbeeten B Jr, Stam J. Silent intracerebral microhemorrhages in patients with ischemic stroke. *Amsterdam Vascular Medicine Group. Ann Neurol*. 1998;44:372–7.
9. Viswanathan A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann Neurol*. 2011;70:871–80.
10. Ishii N, Nishihara Y, Horie A. Amyloid angiopathy and lobar cerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47:1203–10.
11. Guro ME, Dierksen G, Betensky R, Gidicsin C, Halpin A, Becker A, et al. Predicting sites of new hemorrhage with amyloid imaging in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2012;79:320–6.
12. Lee SH, Kwon SJ, Kim KS, Yoon BW, Roh JK. Cerebral microbleeds in patients with hypertensive stroke. Topographical distribution in the supratentorial area. *J Neurol*. 2004;251:1183–9.
13. Cole FM, Yates PO. Comparative incidence of cerebrovascular lesions in normotensive and hypertensive patients. *Neurology*. 1968;18:255–9.
14. Tanaka A, Ueno Y, Nakayama Y, Takano K, Takebayashi S. Small chronic hemorrhages and ischemic lesions in association with spontaneous intracerebral hematomas. *Stroke*. 1999;30:1637–42.
15. Tanskanen M, Mäkelä M, Myllykangas L, Rastas S, Sulkava R, Paetau A. Intracerebral hemorrhage in the oldest old: A population-based study (Vantaa 85+). *Front Neurol*. 2012;3:103.
16. Hanyu H, Tanaka Y, Shimizu S, Takasaki M, Fujita H, Kaneko N, et al. Cerebral microbleeds in Binswanger's disease: A gradient-echo T2*-weighted magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*. 2003;340:213–6.
17. Fisher MJ. Brain regulation of thrombosis and hemostasis: From theory to practice. *Stroke*. 2013;44:3275–85.
18. Fisher M. Cerebral microbleeds: Where are we now? *Neurology*. 2014;83:1304–5.
19. Roob G, Schmidt R, Kapeller P, Lechner A, Hartung HP, Fazekas F. MRI evidence of past cerebral microbleeds in a healthy elderly population. *Neurology*. 1999;52:991–4.
20. Tsushima Y, Tanizaki Y, Aoki J, Endo K. MR detection of microhemorrhages in neurologically healthy adults. *Neuroradiology*. 2002;44:31–6.
21. Tsushima Y, Aoki J, Endo K. Brain microhemorrhages detected on T2*-weighted gradient-echo MR images. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24:88–96.
22. Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A, Hald JK, Au R, Kase CS, et al. Cerebral microbleeds: Prevalence and associations with cardiovascular risk factors in the Framingham Study. *Stroke*. 2004;35:1831–5.
23. 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;79:1002–6.
24. Poels MMF, Vernooij MW, Ikram MA, Hofman A, Krestin GP, van der Lugt A, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: An update of the Rotterdam scan study. *Stroke*. 2010;41(10 Suppl):S103–6.
25. Yakushiji Y, Noguchi T, Hara M, Nishihara M, Eriguchi M, Nanri Y, et al. Distributional impact of brain microbleeds on global cognitive function in adults without neurological disorder. *Stroke*. 2012;43:1800–5.
26. Meier IB, Gu Y, Guzman VA, Wiegman AF, Schupf N, Manly JJ, et al. Lobar microbleeds are associated with a decline in executive functioning in older adults. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38:377–83.
27. Greenberg SM, Finklestein SP, Schaefer PW. Petechial hemorrhages accompanying lobar hemorrhage: Detection by gradient-echo MRI. *Neurology*. 1996;46:1751–4.
28. Imaizumi T, Horita Y, Hashimoto Y, Niwa J. Dotlike hemosiderin spots on T2*-weighted magnetic resonance imaging as a predictor of stroke recurrence: a prospective study. *J Neurosurg*. 2004;101:915–20.
29. Boulanger JM, Coutts SB, Eliasziw M, Gagnon AJ, Simon JE, Subramaniam S, et al. Cerebral microhemorrhages predict new disabling or fatal strokes in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2006;37:911–4.
30. Thijs V, Lemmens R, Schoofs C, Görner A, Van Damme P, Schrooten M, et al. Microbleeds and the risk of recurrent stroke. *Stroke*. 2010;41:2005–9.
31. van Es AC, van der Grond J, de Craen AJ, Westendorp RG, Bollen EL, Blauw GJ, et al. Cerebral microbleeds and cognitive functioning in the PROSPER study. *Neurology*. 2011;77:1446–52.
32. van Norden AG, van den Berg HA, de Laat KF, Gons RA, van Dijk EJ, de Leeuw FE. Frontal and temporal microbleeds are related to cognitive function: The Radboud University Nijmegen Diffusion Tensor and Magnetic Resonance Cohort (RUN DMC) Study. *Stroke*. 2011;42:3382–6.
33. Song TJ, Kim J, Song D, Nam HS, Kim YD, Lee HS, et al. Association of cerebral microbleeds with mortality in stroke patients having atrial fibrillation. *Neurology*. 2014;83:1308–15.
34. Song TJ, Kim J, Kim YD, Nam HS, Lee HS, Nam CM, et al. The distribution of cerebral microbleeds determines their association with arterial stiffness in non-cardioembolic acute stroke patients. *Eur J Neurol*. 2014;21:463–9.
35. Brundel M, Kwa VI, Bouvy WH, Algra A, Kappelle LJ, Biessels GJ, MICRO Study Group. Cerebral microbleeds are not associated with long-term cognitive outcome in patients with transient ischemic attack or minor stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37:195–202.
36. Yamashiro K, Tanaka R, Okuma Y, Shimura H, Ueno Y, Miyamoto N, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function in the nondemented elderly with small vessel disease. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2014;4:212–20.
37. Kim TW, Lee SJ, Koo J, Choi HS, Park JW, Lee KS, et al. Cerebral microbleeds and functional outcomes after ischemic stroke. *Can J Neurol Sci*. 2014;41:577–82.
38. Scharf J, Bräuherr E, Forsting M, Sartor K. Significance of haemorrhagic lacunes on MRI in patients with hypertensive cerebrovascular disease and intracerebral haemorrhage. *Neuroradiology*. 1994;36:504–8.
39. Biffi A, Halpin A, Towfighi A, Gilson A, Busl K, Rost N, et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010;75:693–8.
40. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, Koch M, Fazekas G, Kapeller P. MR of cerebral abnormalities concomitant with primary intracerebral hematomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17:573–8.
41. Hanyu H, Tanaka Y, Shimizu S, Takasaki M, Abe K. Cerebral microbleeds in Alzheimer's disease. *J Neurol*. 2003;250:1496–7.
42. Cordonnier C, van der Flier WM, Sluimer JD, Leys D, Barkhof F, Scheltens P. Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting. *Neurology*. 2006;66:1356–60.
43. Nakata-Kudo Y, Mizuno T, Yamada K, Shiga K, Yoshikawa K, Mori S, et al. Microbleeds in Alzheimer disease are more related to cerebral amyloid angiopathy than cerebrovascular disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22:8–14.
44. Pettersen JA, Sathiyamoorthy G, Gao FQ, Szilagyi G, Nadkarni NK, St. George-Hyslop P, et al. Microbleed topography,

- leukoaraiosis, and cognition in probable Alzheimer disease from the Sunnybrook dementia study. *Arch Neurol*. 2008;65:790–5.
45. Heringa SM, Reijmer YD, Leemans A, Koek HL, Kappelle LJ, Biessels GJ, Utrecht Vascular Cognitive Impairment (VCI) Study Group. Multiple microbleeds are related to cerebral network disruptions in patients with early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2014;38:211–21.
 46. Hilal S, Saini M, Tan CS, Catindig JA, Koay WI, Niessen WJ, et al. Cerebral microbleeds and cognition: The epidemiology of dementia in Singapore study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28:106–12.
 47. Olazarán J, Ramos A, Boyano I, Alfayate E, Valentí M, Rábano A, et al. Pattern of and risk factors for brain microbleeds in neurodegenerative dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2014;29:263–9.
 48. Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, Jonsson PV, Jonsdottir MK, Sveinbjrnsdottir S, et al. Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: The AGES-Reykjavik Study. *Neurology*. 2010;75:2221–8.
 49. Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Niessen WJ, Krestin GP, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: The Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2012;78:326–33.
 50. Patel B, Lawrence AJ, Chung AW, Rich P, Mackinnon AD, Morris RG, et al. Cerebral microbleeds and cognition in patients with symptomatic small vessel disease. *Stroke*. 2013;44:356–61.
 51. Seo SW, Hwa Lee B, Kim EJ, Chin J, Sun Cho Y, Yoon U, et al. Clinical significance of microbleeds in subcortical vascular dementia. *Stroke*. 2007;38:1949–51.
 52. Wu R, Feng C, Zhao Y, Jin AP, Fang M, Liu X. A meta-analysis of association between cerebral microbleeds and cognitive impairment. *Med Sci Monit*. 2014;20:2189–98.
 53. Goos JD, Kester MI, Barkhof F, Klein M, Blankenstein MA, Scheltens P, et al. Patients with Alzheimer disease with multiple microbleeds: relation with cerebrospinal fluid biomarkers and cognition. *Stroke*. 2009;40:3455–60.
 54. Kirsch W, McAuley G, Holshouser B, Petersen F, Ayaz M, Vinters HV, et al. Serial susceptibility weighted MRI measures brain iron and microbleeds in dementia. *J Alzheimers Dis*. 2009;17:599–609.
 55. Cianchetti FA, Kim DH, Dimiduk S, Nishimura N, Schaffer CB. Stimulus-evoked calcium transients in somatosensory cortex are temporarily inhibited by a nearby microhemorrhage. *PLoS One*. 2013;8:e65663.
 56. Liu J, Kou Z, Tian Y. Diffuse axonal injury after traumatic cerebral microbleeds: An evaluation of imaging techniques. *Neural Regen Res*. 2014;9:1222–30.
 57. Henneman WJ, Sluimer JD, Cordonnier C, Baak MM, Scheltens P, Barkhof F, et al. MRI biomarkers of vascular damage and atrophy predicting mortality in a memory clinic population. *Stroke*. 2009;40:492–8.
 58. 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;42:638–44.
 59. Akoudad S, Ikram MA, Koudstaal PJ, Hofman A, van der Lugt A, Vernooij MW. Cerebral microbleeds and the risk of mortality in the general population. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:815–21.
 60. Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, Blanc-Lasserre K, Derex L, Honnorat J, et al. Old microbleeds are a potential risk factor for cerebral bleeding after ischemic stroke: A gradient-echo T2*-weighted brain MRI study. *Stroke*. 2002;33:735–42.
 61. Fan YH, Zhang L, Lam WW, Mok VC, Wong KS. Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34:2459–62.
 62. 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;254:508–12.
 63. Kwa VI, Algra A, Brundel M, Bouvy W, Kappelle LJ, MICRO Study Group. Microbleeds as a predictor of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke after a TIA or minor ischaemic stroke: A cohort study. *BMJ Open*. 2013;3:e002575.
 64. Charidimou A, Kakar P, Fox Z, Werring DJ. Cerebral microbleeds and recurrent stroke risk: Systematic review and meta-analysis of prospective ischemic stroke and transient ischemic attack cohorts. *Stroke*. 2013;44:995–1001.
 65. Van Rooden S, van der Grond J, van den Boom R, Haan J, Linn J, Greenberg SM, et al. Descriptive analysis of the Boston criteria applied to a Dutch-type cerebral amyloid angiopathy population. *Stroke*. 2009;40:3022–7.
 66. Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, Al-Shahi Salman R, Sudlow CLM, Edinburgh Stroke Study Group, et al. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: A systematic review of published and unpublished studies. *Stroke*. 2010;41:1222–8.
 67. Gregoire SM, Jäger HR, Yousry TA, Kallis C, Brown MM, Werring DJ. Brain microbleeds as a potential risk factor for antiplatelet-related intracerebral haemorrhage: Hospital-based, case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:679–84.
 68. Soo YO, Yang SR, Lam WW, Wong A, Fan YH, Leung HH, et al. Risk vs benefit of anti-thrombotic therapy in ischaemic stroke patients with cerebral microbleeds. *J Neurol*. 2008;255:1679–86.
 69. Charidimou A, Wilson D, Shakeshaft C, Ambler G, White M, Cohen H, et al. The clinical relevance of microbleeds in Stroke study (CROMIS-2): Rationale, design, and methods. *Int J Stroke*. 2015;10(Suppl A100):155–61.
 70. Fisher M. MRI screening for chronic anticoagulation in atrial fibrillation. *Front Neurol*. 2013;4:137.
 71. Kidwell CS, Saver JL, Villablanca JP, Duckwiler G, Fredieu A, Gough K, et al. Magnetic resonance imaging detection of microbleeds before thrombolysis: An emerging application. *Stroke*. 2002;33:95–8.
 72. Kim BJ, Kang HG, Kim HJ, Ahn SH, Kim NY, Warach S, et al. Magnetic resonance imaging in acute ischemic stroke treatment. *J Stroke*. 2014;16:131–45.
 73. Shoamanesh A, Kwok CS, Lim PA, Benavente OR. Postthrombolysis intracranial hemorrhage risk of cerebral microbleeds in acute stroke patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2013;8:348–56.