



Secuencia T2 eco de gradiente *versus* secuencia ponderada de susceptibilidad angiológica en la detección de microhemorragias en pacientes hipertensos

Torres-Gómez E¹, Onofre-Castillo JJ², Santana-Vela IA¹, Hernández-Salazar JJ³, García-Concha A⁴, Martínez-Aparicio JS⁴, Cuituny-Romero AK¹

Resumen

INTRODUCCIÓN: las microhemorragias cerebrales son depósitos de hemosiderina en los pequeños vasos consecuencia de procesos microangiopáticos y constituyen un riesgo para el desarrollo de eventos vasculares cerebrales; en la resonancia magnética se observan como áreas focales redondeadas con ausencia de señal.

OBJETIVO: comparar las secuencias de resonancia magnética T2 eco de gradiente y la secuencia SWAN (secuencia ponderada de susceptibilidad angiológica) en la descripción de microhemorragias cerebrales en pacientes hipertensos.

MATERIAL Y MÉTODOS: estudio observacional, descriptivo, transversal en un grupo de pacientes hipertensos que ingresaron al Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad de Monterrey y a quienes se les realizó resonancia magnética.

RESULTADOS: se incluyeron 57 pacientes (35 hombres y 22 mujeres) con media de edad de 63 años. 17 tenían microhemorragias detectadas con secuencia ponderada de susceptibilidad angiológica (SWAN) y 15 con secuencia T2 eco de gradiente; la mayoría con localización lobar. Al comparar uno a uno los procedimientos la SWAN mostró mayor cantidad de microhemorragias.

CONCLUSIÓN: ambas secuencias son útiles para detectar la presencia, localización y grado de microhemorragias cerebrales; pero la secuencia ponderada de susceptibilidad angiológica demostró ser más útil en la detección del número total de microhemorragias.

PALABRAS CLAVE: microhemorragias, resonancia magnética, hipertensión arterial, T2-eco de gradiente, secuencia ponderada de susceptibilidad angiológica.

¹Médico Especialista en Radiología e Imagen.

²Médico Especialista en Radiología e Imagen, Profesor Titular y Asesor del Departamento de Radiología.

³Residente de cuarto año de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.

⁴Residente de tercer año de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.

Departamento de Radiología e Imagen del Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad, Hidalgo 2525, Col. Obispaño, C.P. 64060, Monterrey, N.L.

Recibido: 10 de mayo 2016

Aceptado: 14 de mayo 2016

Correspondencia

Enrique Torres-Gómez
nice07@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

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.



Anales de Radiología México 2016 Apr;15(2):94-102.

T2 gradient echo sequence versus susceptibility-weighted angiography sequence in detecting microhemorrhages in hypertensive patients.

Torres-Gómez E¹, Onofre-Castillo JJ², Santana-Vela IA¹, Hernández-Salazar JJ³, García-Concha A⁴, Martínez-Aparicio JS⁴, Cuituny-Romero AK¹

Abstract

INTRODUCTION: cerebral microhemorrhages are deposits of hemosiderin in small blood vessels produced by microangiopathic processes and represent a risk for the development of strokes; in magnetic resonance they appear as rounded focal areas with lack of signal.

OBJECTIVE: compare T2 gradient echo and SWAN (susceptibility-weighted angiography) magnetic resonance sequences in describing cerebral microhemorrhages in hypertensive patients.

MATERIAL AND METHODS: a transverse, descriptive, observational study in a group of hypertensive patients admitted to Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad de Monterrey and who underwent magnetic resonance.

RESULTS: fifty-seven patients were included (35 men and 22 women) with mean age of 63 years. Seventeen had microhemorrhages detected with susceptibility-weighted angiography (SWAN) sequence and 15 with T2 gradient echo sequence, the majority with lobar localization. On comparing the procedures one-to-one, the SWAN showed a larger number of microhemorrhages.

CONCLUSION: both sequences are useful to detect the presence, localization, and degree of cerebral microhemorrhages, but the susceptibility-weighted angiography sequence proved to be more useful in detecting the total number of microhemorrhages.

KEYWORDS: microhemorrhages; magnetic resonance; high blood pressure; T2 gradient echo; susceptibility-weighted angiography sequence

¹Médico Especialista en Radiología e Imagen.

²Médico Especialista en Radiología e Imagen, Profesor Titular y Asesor del Departamento de Radiología.

³Residente de cuarto año de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.

⁴Residente de tercer año de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica.

Departamento de Radiología e Imagen del Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad, Hidalgo 2525, Col. Obispedo, C.P. 64060, Monterrey, N.L.

Correspondence

Enrique Torres-Gómez
nice07@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Las microhemorragias cerebrales son depósitos de hemosiderina en el cerebro causados por fuga de células rojas de la sangre de pequeños vasos, son asintomáticas. Los microsangrados cerebrales representan un hallazgo de neuroima-

gen definido como pequeñas áreas de vacío de señal en la imagen de resonancia magnética como consecuencia de focos de hemorragias antiguas.¹ Se cree que son consecuencia de procesos microangiopáticos, ya sea por aterosclerosis y fibrohialinosis o por angiopatía cerebral amiloidea. Los principales contribu-

yentes a la formación de estas lesiones son los factores de riesgo cardiovascular, mecanismos de enfermedad angiopática activa subyacente o quizás los propios cambios de la edad.

Reportes previos han mostrado que el número de microhemorragias se correlaciona con la severidad de cambios en la sustancia blanca y con el número de infartos lacunares, que se cree que ocurren como resultado de enfermedad de pequeño vaso en el cerebro.² Walker y sus colaboradores³ encontraron evidencia de microhemorragias de distribución cortico-subcortical característica en 15.5% de pacientes mayores de 70 años de edad. Hay evidencia substancial que soporta una importante asociación entre las microhemorragias y la vasculopatía hipertensiva y aterosclerótica, estas lesiones se encuentran presentes en más de 71% de los individuos que se presentan con hemorragia intracerebral y en 20 a 68% de los pacientes que ingresan por un evento de tipo isquémico.^{2,4-6}

Hablando específicamente de la angiopatía hipertensiva cerebral, que es la causada por el desarrollo de hiperplasia intimal y hialinosis en las ramas arteriolares cerebrales profundas como resultado de hipertensión, estos cambios fisiopatológicos llevan a la formación de microhemorragias cerebrales, mayormente en tálamo, ganglios basales, cerebelo y puente.⁷ Con base en esto se postula que las microhemorragias cerebrales son un factor de riesgo importante para la formación subsecuente de un hematoma intracerebral. Además se ha encontrado que las microhemorragias se relacionan con mayor riesgo de transformación hemorrágica tras un evento vascular isquémico y con recurrencia de sangrados intracerebrales espontáneos. También hay resultados controvertidos que sugieren que las microhemorragias cerebrales implican riesgo incrementado para complicaciones de sangrado por terapia trombolítica o el uso de antiagregantes plaquetarios.⁸

Los depósitos de hemosiderina generan una falta de homogeneidad en las áreas donde se encuentran estas lesiones conduciendo a una descomposición de la señal en la resonancia magnética (denominado efecto de susceptibilidad magnética) por lo que aparecen como ausencia de señal o zonas hipointensas.⁹ En la resonancia magnética las microhemorragias cerebrales son definidas como múltiples focos ovoides o circulares con una marcada pérdida de señal de intensidad en secuencias ponderadas en T2,¹⁰⁻¹² principalmente en secuencia de eco de gradiente que ha mostrado una sensibilidad superior en la detección de hemorragias antiguas en comparación con las secuencias convencionales de *spin eco*; dichas imágenes siempre deberán diferenciarse de vacíos de flujo sanguíneo y calcificaciones cerebrales.

En cuanto al tamaño, el criterio ha sido inconsistente y la mayoría de los estudios realizados indica que las microhemorragias suelen tener un tamaño menor a 5 mm o, como límite superior, 10 mm.^{7,10} Tradicionalmente, las secuencia ponderada en T2 eco de gradiente ha sido utilizada para la detección de microhemorragias; sin embargo, Haacke y su grupo¹³ presentaron una secuencia de resonancia llamada secuencia ponderada de susceptibilidad de imagen (SWI) para mejorar aún más los efectos de las secuencia ponderada en T2 con utilidad en la detección y medición de hierro y otras sustancias que alteran el campo magnético.¹⁴ Esta secuencia ofrece información sobre cualquier tejido que tiene una susceptibilidad diferente de sus estructuras circundantes tales como sangre desoxigenada, hemosiderina, ferritina y calcio. Hay múltiples afecciones neurológicas que se pueden beneficiar dramáticamente de este método altamente sensible para monitorizar la cantidad de hierro en el cerebro, ya sea en forma de desoxihemoglobina, ferritina o hemosiderina. Dicha secuencia cuenta con la peculiaridad de que se pueden presentar los datos a través de

máxima o mínima intensidad de proyección (MIP/MinIP), a partir de una imagen, para evaluar mejor los trayectos vasculares.

Los equipos General Electric® ofrecen la secuencia ponderada de susceptibilidad de imagen (SWI) y la denomina *secuencia ponderada de susceptibilidad angiológica* (SWAN), que ayuda a delinear claramente los vasos sanguíneos pequeños, microhemorragias y grandes estructuras vasculares en el cerebro, además de visualizar los depósitos de hierro y de calcio debido a las propiedades paramagnéticas ya comentadas.¹⁵

Detectar a tiempo las microhemorragias en pacientes hipertensos juega un papel importante en el pronóstico y probabilidad reflejada por el riesgo de un evento vascular isquémico con probable transformación hemorrágica o un nuevo evento vascular hemorrágico en pacientes con eventos previos. Debemos conocer, detectar, caracterizar y cuantificar las microhemorragias, por lo que las secuencias de resonancia magnética ponderadas en T2 eco de gradiente, así como la secuencia SWAN, desempeñan un papel fundamental en dicha evaluación. El objetivo de este estudio es comparar las secuencias de resonancia magnética T2 eco de gradiente y la secuencia ponderada de susceptibilidad angiológica (SWAN) en la descripción de las microhemorragias cerebrales en pacientes hipertensos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal en pacientes hipertensos que ingresaron al Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad de Monterrey y a quienes se les practicaron resonancias magnéticas de cerebro con equipo de 3 teslas en el período de marzo del 2014 a septiembre del 2015. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de hipertensión arte-

rial, independientemente de la causa, a quienes se les hubiera realizado la secuencia de T2 eco de gradiente y la secuencia ponderada de susceptibilidad angiológica (SWAN). Se excluyeron los pacientes con antecedente o sospecha por tomografía o resonancia magnética de alguna malformación vascular, tumoración cerebral o con antecedente de intervención quirúrgica previa o traumatismo reciente; así como pacientes con artefactos metálicos en el cerebro o la base del cráneo y los pacientes que no cooperaron y cuyas imágenes eran subóptimas para su adecuada evaluación e interpretación.

La evaluación con las secuencias comentadas se realizó en el Hospital Christus Muguerza Alta Especial, con un equipo de resonancia magnética marca General Electric® Healthcare, modelo Signa HDx, de 3 teslas, por técnicos radiólogos capacitados con más de dos años de experiencia adquiriendo las secuencias de acuerdo con protocolos estandarizados (Cuadro 1). En todos los participantes se incluyeron secuencias T2 eco de gradiente y secuencia ponderada de susceptibilidad angiológica (SWAN) desde la base del cráneo hasta la convexidad de ambos hemisferios cerebrales.

Cuadro 1. Parámetros de las secuencias de resonancia magnética

Parámetro	Eco de gradiente 2D	SWAN 3D 3T
Tiempo de repetición (ms)	650	41.2
Tiempo de eco (ms)	15.0	24.7
Ángulo del Flip (grados)	20	15
Ancho de banda (kHz)	20.8	62.5
Campo de visión (cm)	24	20
Tamaño de la matriz	256 × 224	320 × 224
Compensación de flujo	Sí	Sí
Grosor por sección (5 mm)	4.0	2.0
Gap	No	No
Número de secciones	30	62 hasta 128
Tiempo de adquisición	3:42	3:20

SWAN: secuencia ponderada de susceptibilidad angiológica.

Clasificación de las microhemorragias

Las secuencias de resonancia fueron revisadas y clasificadas con base en la presencia, localización, número y grado de microhemorragias, definiéndose a las microhemorragias como áreas focales de muy baja señal de intensidad menores de 10 mm de tamaño. Con base en estudios previos^{2,16} las microhemorragias fueron clasificadas en alguna de las siguientes localizaciones: 1) *lobar*: involucramiento de la sustancia gris cortical y de la sustancia blanca subcortical; 2) *profunda*: involucramiento de la sustancia gris profunda (ganglios basales y tálamo) y de la sustancia blanca profunda (cuerpo calloso); 3) *infratentorial*: involucramiento del cerebelo y de la unión bulbomedular.

Las señales causadas por vasos a nivel de los surcos, calcificaciones simétricas en la sustancia gris profunda, plexos coroides calcificados, glándula pineal calcificada y alteración de la señal por el hueso fueron excluidas por su apariencia que simula una microhemorragia. Por último se evaluó el grado de las microhemorragias según la clasificación de Lee y su equipo:¹⁷

- a) Grado I: ausencia de microsangrados.
- b) Grado II: leve, 1 o 2 microhemorragias.
- c) Grado III: moderado, 3-10 microhemorragias.
- d) Grado IV: severo, 10 o más microhemorragias.

Se utilizó análisis de regresión logística multivariado para evaluar la significación estadística (χ^2 , K-S) en cuanto a las principales variables demográficas y distribución normal, respectivamente. Prevalencia, multiplicidad y grado de las microhemorragias fueron calculadas para ambas secuencias. La significación estadística fue evaluada utilizando la prueba no paramétrica de McNemar para proporciones pareadas. Además, para ambas secuencias se describió la

proporción de participantes con microsangrados por localización (lobar, profunda o infratentorial). Para aquellos participantes en los que ambas secuencias mostraron microhemorragias se analizó si la diferencia (en el número de microsangrados entre una y otra secuencias) era significativamente estadística utilizando la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Las mediciones estadísticas se realizaron utilizando el programa Microsoft Excel® 2012, así como un software estadístico del sitio Web de Social Science Statistics.¹⁸

RESULTADOS

Se incluyeron 57 pacientes con media de edad de 63 años ($DE \pm 14$), 35 (61%) fueron del género masculino y 22 (39%) del femenino. La distribución de las variables demográficas principales en la evaluación de las microhemorragias se resume en el Cuadro 2. Del total de pacientes hipertensos 26 presentaron comorbilidades (Cuadro 3) y el principal motivo de consulta fueron los episodios de cefalea en 40% de los casos, mientras que el resto se divide básicamente en hemiparesia, vértigo, amnesia, desorientación, síncope y afasia en orden consecutivo de frecuencia (Cuadro 4). Las microhemorragias cerebrales (Figura 1) fueron detectadas en 15 pacientes mediante secuencias T2 eco de gradiente y en 17 mediante la secuencia ponderada de susceptibilidad angiológica (SWAN) (Cuadro 5).

Cuadro 2. Principales variables demográficas estudiadas y su relación con la presencia o no de microhemorragias

Variables	Pacientes con microhemorragias (n=17)	Pacientes sin microhemorragias (n=40)	Valor de p
Edad	68.5 $\pm$ 12.59	61.27 $\pm$ 14.07	0.918
Género masculino	13 (37%)	22 (62%)	0.12
Género femenino	4 (18%)	18 (82%)	
Hipertensión arterial	17 (30%)	40 (70%)	0.08

Cuadro 3. Principales comorbilidades asociadas en pacientes hipertensos

Comorbilidades	Diabetes mellitus	Meningioma	Hipotiroidismo	Adenoma hipofisiario	Parkinson	Cáncer de esófago
n=25 pacientes	18 (31%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	1 (1.7%)	1 (1.7%)	1 (1.7%)

Cuadro 4. Principales motivos de consulta en pacientes hipertensos

Motivo de la consulta	Cefalea	Vértigo	Amnesia	Hemiparesia (probable EVC)	Misceláneo (afasia, diplopía, síncope y desorientación)
n=57 pacientes	23 (40%)	7 (12.2%)	3 (5.2%)	12 (21%)	12 (21%)

EVC: evento vascular cerebral.

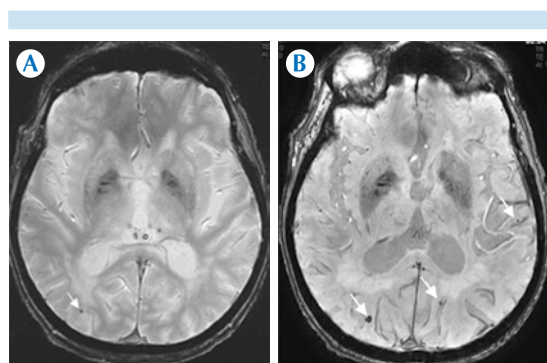


Figura 1. Resonancia magnética (3 teslas), cortes axiales obtenidos con secuencias: **A)** T2 eco de gradiente **B)** Secuencia ponderada de susceptibilidad angiográfica (SWAN), en el mismo paciente. Se observa mayor cantidad de microhemorragias (flechas) en la secuencia SWAN con distribución principalmente lobar.

No se encontraron evidencias suficientes para rechazar la hipótesis nula en cuanto a la diferencia en la presencia de microsangrados entre las secuencias con resultado en la prueba de McNemar de 0.5. Tanto en secuencia T2 eco de gradiente como en la secuencia ponderada de susceptibilidad angiográfica (SWAN) la mayoría de los participantes con microhemorragias tenían localización lobar; sin embargo, en la secuencia SWAN se demostró una mayor cantidad de microhemorragias lobares y profundas, a nivel infratentorial la cantidad fue la misma (Cuadro 5).

Cuadro 5. Prevalencia de microhemorragias cerebrales resonancia magnética

Prevalencia	T2 eco de gradiente (n=57)	SWAN (n=57)	Valor p
Microhemorragias	15 (26.3)	17 (29.8)	<0.05 *M=0.5
Un solo microsangrado	7 (12.2)	6 (10.5)	<0.05 *M=0
Múltiple (≥ 2) microsangrado	8 (14.0)	13 (22.8)	<0.05 *M=3.2
Localización [‡]			
Lobar	8 (30.4)	11 (36.9)	
Profunda	9 (34.2)	11 (36.9)	
Infratentorial	4 (15.2)	4 (13.4)	

Nota: los datos son números de pacientes con los porcentajes entre paréntesis.

*Prueba de McNemar: si el valor de M es menor que 3.84, no hay evidencias suficientes para rechazar H₀.

[‡]Los porcentajes fueron calculados con base en la proporción de participantes con microhemorragia en cualquier secuencia (15 para T2 eco de gradiente, 17 para SWAN) con microsangrado en cualquier localización. Los porcentajes no suman 100% porque algunos pacientes tenían microsangrados en más de una localización.

SWAN: secuencia ponderada de susceptibilidad angiográfica.

Comparación una a una

En la comparación de una secuencia contra la otra no hubo microhemorragias visualizadas en T2 eco de gradiente que la secuencia ponderada de susceptibilidad angiográfica (SWAN) no haya mostrado; pero en los pacientes en quienes se

demostró microsangrado en ambas secuencias (n=15) se documentaron significativamente más microsangrados visualizados con un valor crítico de W de 8, con una diferencia promedio de aproximadamente 4 y $p < 0.05$, en la secuencia SWAN, mediante prueba de Wilcoxon. Además, cabe mencionar que en dos pacientes la secuencia SWAN mostró microhemorragias que T2 eco de gradiente no evidenció; también se demostró una diferencia en cuanto a la clasificación de los distintos grados de microhemorragia (Cuadro 6).

DISCUSIÓN

La secuencia ponderada de susceptibilidad angiológica (SWAN) mostró más microhemorragias cerebrales que la secuencia T2 eco de gradiente en dos pacientes, sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa para la evaluación en cuanto a la prevalencia. Pero en los pacientes en los que evaluó la cantidad total de microhemorragias se demostró que la secuencia SWAN mostraba mayor cantidad de microsangrados y esto es importante ya que un mayor número de microhemorragias sugiere que

la microangiopatía ha alcanzado y avanzado a un estadio en donde los vasos sanguíneos son propensos a sangrar.¹⁹⁻²³

Antes de interpretar nuestros datos haremos algunas consideraciones acerca de nuestro método y de las potenciales limitaciones de nuestro estudio. Se hicieron las dos secuencias de resonancia magnética en pacientes hipertensos obteniendo una muestra limitada a sólo 57 pacientes. Se podrá pensar también que la clasificación o definición de microhemorragias por resonancia magnética está sobreestimada porque otras estructuras en el cerebro (sangre desoxigenada de las pequeñas venas, calcificaciones de los ganglios basales, plexos coroideos y de la glándula pineal) pueden simular microhemorragias cerebrales. No obstante, en ambas secuencias investigadas los productos sanguíneos puede ser identificados claramente como estructuras lineales en donde, mediante la secuencia ponderada de susceptibilidad angiológica y con reformateo y posprocesado MinIp y MIP, se les puede definir de mejor manera. Por otra parte, las calcificaciones en el cerebro tiene una localización típica y cuando se localizan en los ganglios basales suelen tener distribución simétrica. Por lo tanto creemos que las microhemorragias están adecuadamente caracterizadas sin sobreestimar presencia, localización, número o grado de las mismas.

En ambas secuencias posiblemente pudimos no haber visualizado algunas microhemorragias en la base del cerebro debido a la susceptibilidad de artefactos, tanto de T2 eco de gradiente como de la secuencia ponderada de susceptibilidad angiológica (SWAN), causados por aire o interfaces óseas.

Detectamos microhemorragias en 17 pacientes hipertensos (30%) de la muestra, cifra concordante con la distribución porcentual descrita en revisiones previas.⁶ También se observó una

Cuadro 6. Cantidad exacta y grado de los microsangrados

Cantidad exacta y grado de los microsangrados	T2 eco de gradiente (n=15)	SWAN (n=17)	Valor p
Cantidad exacta	62	90	<0.05*
Grado ^a n=57			
I	42 (73.6)	40 (70.0)	
II	8 (14.0)	10 (17.5)	
III	7 (12.2)	5 (8.77)	
IV	0	2 (3.50)	

Nota. Se describen en número la cantidad exacta de microhemorragias de manera global encontrada en los pacientes.
*Prueba de Wilcoxon.
^aLos porcentajes fueron calculados con base en la muestra total de pacientes debido a que el grado I habla de pacientes con ausencia de microsangrados, este porcentaje sí da una suma total de 100% en ambas secuencias.
SWAN: secuencia ponderada de susceptibilidad angiológica.



frecuencia elevada en comparación con otras comorbilidades, de manera semejante al estudio realizado por Poels y su grupo²⁴ donde confirman una asociación entre la hipertensión y la aparición de microhemorragias.

Por el riesgo incrementado de eventos neurológicos adversos (recurrencia de un evento hemorrágico espontáneo previo, transformación hemorrágica de un evento vascular isquémico) es importante la adecuada evaluación de las microhemorragias. Se deberá intentar tener una muestra mayor en estudios posteriores, además de tratar de evaluar las fiabilidades inter- e intraobservador.

CONCLUSIÓN

Tanto la secuencia T2 eco de gradiente como la ponderada de susceptibilidad angiográfica son útiles en la localización y determinación del grado de las microhemorragias cerebrales; sin embargo, la secuencia ponderada de susceptibilidad angiográfica (SWAN) demostró ser más eficiente para la determinación del número exacto de microhemorragias presentes en cada paciente, con el impacto que esto puede tener en la evaluación de procesos microangiopáticos.

REFERENCIAS

1. Fazekas F, Kleinert R, Roob G, Kleinert G, Kapeller P, Schmidt R, Hartung HP. 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;20:637-642.
2. 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.
3. Walker DA, Broderick DF, Kotsenas AL, Rubio FA. Routine use of gradient-echo MRI to screen for cerebral amyloid angiopathy in elderly patients. *AM J Roentgenol* 2004;182:1547-1550.
4. Kinoshita T, Okudera T, Tamura H, Ogawa T, Hatazawa J. Assessment of lacunar hemorrhage associated with hypertensive stroke by echo-planar gradient-echo T2*-weighted MRI. *Stroke*. 2002;31:1646-1650.
5. Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, Takahashi A, Itooyama Y. Silent cerebral microbleeds on T2*-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. *Stroke*. 2002;33:1536-1540.
6. Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, Blanc-Laserre K, Derex L, Honnorat J, Philippeau F, Dugor JF, Froment JC, Trouillas P. Old microbleeds are a potential risk factor for cerebral bleeding after ischemic stroke: a gradient-echo T2*-weighted brain MRI study. *Stroke*. 2002;33:735-742.
7. Blitstein MK, Tung GA. MRI of cerebral microhemorrhages. *Am J Roentgenol* 2007;189:720-725.
8. Wong KS, Chan YL, Liu JY, Gao S, Lam WW. Asymptomatic microbleeds as a risk factor for aspirin-associated intracerebral hemorrhages. *Neurology* 2003;60(3):511-513.
9. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol* 2009;8:165-74.
10. Reichenbach JR, Venkatesan R, Schillinger DJ, Kido DK, Haacke EM. Small vessels in the human brain: MR venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent. *Radiology* 1997;204:272-277.
11. Tsushima Y, Aoki J, Endo K. Brain microhemorrhages detected on weighted gradient-echo MR images. *Am J Neuroradiol* 2003;24:88-96.
12. Koennecke HC. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology* 2006;66:165-71.
13. Haacke EM, Xu Y, Cheng YC, et al. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Reson Med* 2004;52:612-18.
14. Haacke EM, Cheng NY, House MJ, et al. Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2005;23:1-25.
15. Sowers J. SWAN Designed for excellent visualization of vasculature and blood products [en línea] 2015. [Fecha de consulta: 18 de octubre del 2015]. Disponible en: http://www3.gehealthcare.com/en/products/categories/magnetic_resonanceimaging/neuro_imaging/swan
16. Roob G, Schmidt R, Kapeller P, Lechner A, Hartung HP, Fazekas F MRI evidence of past cerebral microbleeds in a healthy elderly population. *Neurology* 1999b;52:991-4
17. Lee SH, Bae HJ, Yoon BW, Kim H, Kim DE, Roh JK. Low concentration of serum total cholesterol is associated with multifocal signal loss lesions on gradient-echo magnetic resonance imaging: analysis of risk factors for multifocal signal loss lesions. *Stroke*. 2002;33:2845-2849.
18. Stangroom J, Social Science Statistics [en línea] 2014. [fecha de consulta: 23 de octubre del 2014]. Disponible en: <http://www.socscistatistics.com/Default.aspx>
19. Kidwell CS, Saver JL, Villablanca JP. et al. Magnetic resonance imaging detection of microbleeds before thrombolysis. *Stroke*. 2002;33:95-98.

20. Leblanc R, Haddad G, Robitaille Y. Cerebral hemorrhage from amyloid angiopathy and coronary thrombolysis. *Neurosurgery* 1992;31(3):586-590.
21. Chalela JA, Kang DW, Warach S. Multiple cerebral microbleeds: MRI marker of a diffuse hemorrhage-prone state. *J Neuroimaging* 2004;14(1):54-57.
22. McCarron MO, Nicoli JA. Cerebral amyloid angiopathy and thrombolysis-related intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2004;3(8):484-492.
23. Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: prospects for clinical diagnosis and treatment. *Neurology* 1998;51(3):690-694.
24. Poels, M.M., Vernooij, M.W., Ikram, M.A., Hofman, A., Krestin, G.P., van der Lugt, A. et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke*. 2010;41:S103-S106.