

ARTÍCULO ORIGINAL

Sub-estudio de Neuroimagen del Proyecto Atahualpa. *Neuroimaging Substudy Of The Atahualpa Project.*

Oscar H. Del Brutto¹, Victor J. Del Brutto², Julio Lama³

Resumen

Como parte del Proyecto Atahualpa se diseñó el sub-estudio de neuroimagen, el cual incluye la práctica de IRM y angio-resonancias a toda la población ≥ 60 años, así como a participantes con padecimientos que ameriten estos exámenes. De igual manera, toda la población de ≥ 20 años ha sido invitada para la práctica de TC de cerebro. Las IRMs y angio-resonancias han sido realizadas en un equipo marca Philips, modelo Intera, de 1.5 Tesla, y las TC en un equipo helicoidal marca Philips, modelo Brilliance 64, siguiendo protocolos de investigación internacionalmente establecidos. Todos los exámenes han sido interpretados de manera independiente por un neurólogo y un neuroradiólogo. Hasta el momento, la mayoría de lecturas han tenido coeficientes de correlación (kappa) satisfactorio (excelente o muy bueno) y las discrepancias se han solucionado por consenso. Los estudios de IRM se han enfocado en estimación de atrofia cortical global, atrofia parietal posterior, atrofia de núcleo caudado, índice de Evans, atrofia de hipocampo, marcadores de enfermedad de pequeño vaso cerebral, y en la búsqueda de lesiones compatibles con infartos y hemorragias cerebrales. Utilizando angio-resonancia hemos valorado la presencia de estenosis de arterias intracraneales, dolicoectasia basilar y configuración del polígono de Willis. En TC, nos hemos enfocado en el diagnóstico de calcificaciones cisticercosas, en la presencia y severidad de las calcificaciones de la glándula pineal, en las variaciones en grosor, heterogeneidad de los huesos del diploe, en la atrofia de cerebelo, y en la estimación del grado de calcificación de los sifones carotídeos. En el presente artículo se describen los protocolos básicos utilizados para la valoración de cada una de las lesiones of interest mencionadas previamente.

Palabras Clave: Atahualpa, estudio poblacional, epidemiología, resonancia magnética, angio-resonancia, tomografía computada, Ecuador.

Abstract

The Atahualpa Project includes a Neuroimaging sub-study, which consists in the practice of MRIs and MRAs to all participants aged ≥ 60 years, as well as those presenting with specific neurological complains. Likewise, all participants aged ≥ 20 years have been invited for the practice of a head CT. MRIs and MRAs have been performed with the use of a Philips Intera 1.5T MRI machine, and TCs with the use of a Philips Brilliance 64 CT scanner, following established protocols. All exams have been independently reviewed by a neurologist and a neuroradiologist, with adequate kappa coefficients for inter-rater agreement. MRIs studies have been focused on the evaluation of global cortical atrophy, posterior parietal atrophy, bicaudate index, Evans index, hippocampal atrophy, signatures of cerebral small vessel disease, and lesions consistent with ischemic or hemorrhagic strokes. By the use of MRI, we have assessed the prevalence of intracranial artery stenosis, intracranial dolichoectasia and variations in the configuration of the circle of Willis. Using CT, we have focused on the diagnosis of neurocysticercosis, pineal gland calcifications, as well as in variations and characteristics of skull bones, cerebellar atrophy, and severity of carotid siphon calcifications. In the present study, we focused on the description of basic protocols used for assessment of previously mentioned lesions of interest.

Keywords: Atahualpa, population-based study, epidemiology, magnetic resonance imaging, magnetic resonance angiography, computed tomography, Ecuador.

Soporte Económico

Universidad Espíritu Santo – Ecuador.

Conflictos de interés

Ninguno que declarar

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 26, N° 2, 2017

¹Facultad de Medicina, Universidad Espíritu Santo – Ecuador

²Departament of Neurology, University of Chicago, Chicago, Illinois, USA

³Centro de Diagnóstico por Imágenes, Hospital-Clínica Kennedy, Guayaquil, Ecuador.

Correspondencia

Oscar H. Del Brutto, MD.

Air Center 3542, PO Box 522970. Miami, FL 33152-2970

Email: oscardelbrutto@hotmail.com

Introducción

Los estudios de neuroimagen son de fundamental importancia en la evaluación de pacientes con enfermedades del sistema nervioso central. De hecho, gran parte del crecimiento exponencial en el conocimiento, diagnóstico y tratamiento de problemas neurológicos se debe a dichos procedimientos. Lamentablemente, son costosos y no se encuentran del todo desprovistos de efectos adversos, limitaciones de uso o complicaciones relativas, incluyendo alergias a medios de contraste, exposición a rayos X en el caso de la tomografía computada (TC), claustrofobia y presencia de implantes metálicos en el caso de la imagen por resonancia magnética (IRM), etc. De todos estos, es indiscutible que la mayor limitación para la práctica rutinaria de estudios de neuroimagen es el costo de los procedimientos. De igual manera, la disponibilidad de equipos con tecnología avanzada (o simplemente, la disponibilidad de equipos de cualquier generación) ha limitado considerablemente su uso en estudios poblacionales conducidos en regiones remotas o áreas rurales.

En el Proyecto Atahualpa contamos con la facilidad, no solo de un financiamiento adecuado, sino de la relativa cercanía de un gran centro urbano (Guayaquil), donde existen equipos de alta tecnología y los pacientes pueden ser transportados de ida y vuelta durante el día, sin que tengan que pernoctar en otro sitio que no sea su propia casa. Por estas razones, y luego de obtener la respectiva aprobación del Comité de Ética responsable del Estudio (ver artículo de protocolo en este número de la Revista Ecuatoriana de Neurología), decidimos iniciar el sub-estudio de neuroimagen del Proyecto Atahualpa, el cual abarca la práctica de resonancias (tanto IRM como angio-resonancias) a toda la población ≥ 60 años, así como a aquellos participantes que tengan padecimientos específicos que ameriten estos exámenes, independientemente de su edad (enfermedad cerebrovascular documentada clínicamente, epilepsia, etc.). De igual manera, toda la población de ≥ 40 años ha sido invitada para la práctica de TC de cerebro. En una fase posterior del Proyecto, extendimos esa invitación a sujetos de ≥ 20 años para ampliar la cobertura del estudio de personas con epilepsia y estimar prevalencia de

otro tipo de padecimientos neurológicos (ej., neurocisticercosis). Por cuestiones de ética y seguridad para los participantes, no se ha utilizado medio de contraste en los exámenes realizados. Todos los exámenes han sido realizados en el Centro de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Clínica Kennedy (<http://www.hospikennedy.med.ec/sedes/hck-kennedy/>), hasta donde los participantes son transportados en buses de la Universidad Espíritu Santo en grupos de 30, dos o tres veces por semana, prácticamente desde el inicio del Proyecto. Con la finalidad de homogeneizar este sub-estudio de neuroimagen, los participantes que tienen TCs o IRMs realizadas en otros centros no son contabilizados en el estudio a menos que se repitan los exámenes como parte del protocolo diseñado.

Equipos Utilizados y Protocolo Básico

Tomografías computadas: Las TC han sido realizadas en un equipo helicoidal marca Philips, modelo Brilliance 64 (Philips Medical Systems, Holanda). Los cortes fueron obtenidos en el plano axial, con reconstrucciones coronales y sagitales. Los cortes han sido continuos, con espesores de 3mm, obteniéndose usualmente más de 130 cortes por examen. Los exámenes digitales han sido revisados mediante el uso del software de visualización de imágenes médicas Osirix (Pixmeo, Ginebra, Suiza), utilizando ventanas pre-establecidas de cerebro y de hueso; estas últimas, para valorar calcificaciones intracraneales y características de los huesos del diploe.

Imagenes por resonancia magnética: Las IRMs han sido realizadas en un equipo marca Philips, modelo Intera, de 1.5 Tesla (Philips Medical Systems, Holanda). La IRM ha incluido, de manera rutinaria, secuencias bi-dimensionales de tipo multi-corte turbo spin echo potenciadas en T1, T2 y en FLAIR, así como una secuencia de gradiente de echo, en el plano axial. Además, una secuencia T1 en plano sagital, y una secuencia de inversión recuperación orientada en plano coronal y perpendicular al eje largo del lóbulo temporal.¹ Los parámetros con que se realizaron sistemáticamente dichas secuencias están detallados en la Tabla 1. Como todos los estudios de IRM han sido realizados con cortes bi-dimensionales, no se tienen datos

Secuencia (bi-dimensional)	Tiempo (min:seg)	Tiempo de recuperación (mseg)	Tiempo de eco (mseg)	Tiempo de inversión (mseg)	Ángulo de volcado (grados)	Grosor del corte (mm)	Espacio intercorte (mm)	Campo de visión (cm ²)	Matriz
T1 (axial)	3:15	594	15	...	68	5	1	230	256 x 163
T2 (axial)	3:20	4500	100	...	90	5	1	230	384 x 242
FLAIR (axial)	2:24	9000	120	2500	100	5	1	230	256 x 154
Echo gradiente (axial)	3:05	686	23	...	18	5	1	230	208 x 134
T1 (sagital)	2:57	489	16	...	68	5	1	230	232 x 179
Inversión-recuperación (coronal)	3:31	2250	11	400	...	4	0	200	252 x 157

Tabla 1. Secuencias y parámetros utilizados para la práctica de resonancias magnéticas para el Proyecto Atahualpa. El equipo empleado es marca Philips, modelo Intera, de 1.5 Tesla (Philips Medical Systems, Holanda).

de lecturas volumétricas hasta el momento. Las angio-resonancias de vasos intracraneales se realizaron con una secuencia tri-dimensional con técnica de tiempo de vuelo hemático e interpolación de cortes a 1mm. Las imágenes nativas de angio-resonancia también estuvieron disponibles para su lectura y análisis.

Lecturas de Estudios

Todos los exámenes de neuroimagen realizados han sido sistemáticamente interpretados de manera independiente por dos investigadores del Proyecto Atahualpa, un neurólogo y un neuroradiólogo, que desconocían completamente el cuadro clínico del participante al momento de la lectura. En todos los casos se utilizó el coeficiente kappa de Cohen para valorar la proporción de la concordancia observada por los dos lectores, con excepción de aquellos que implicaron mediciones de diámetro, en los que se obtuvo un promedio de las mediciones de los dos investigadores para análisis. Las discordancias fueron discutidas en conjunto hasta lograr consenso. En algunos casos fue necesario invitar a un tercer lector independiente para resolver discrepancias. Hasta el momento, la mayoría de lecturas de imágenes de interés han tenido un coeficiente de correlación satisfactorio (excelente o muy bueno), con excepción de los micro-sangrados corticales (kappa menor de 0.60). La razón de esto es la similitud entre dichos micro-sangrados y las calcificaciones cisticercosas, razón por la que se deberían leer estas imágenes de IRM siempre a la luz de los resultados de TC (Figura 1). De hecho, en un estudio en que se solicitó participación voluntaria de expertos en enfermedad cerebrovascular de la Sociedad Iberoamericana de Enfermedad Cerebrovascular, el porcentaje de reconocimiento de la calcificación cisticercosa en la IRM (sin tener información tomográfica al momento de la lectura), fue solamente del 26% de los casos y muchos de ellos catalogaron a estas lesiones como micro-sangrados cerebrales.² Es conveniente que, a futuro, en los estudios que intenten determinar prevalencia de micro-sangrados cerebrales en poblaciones endémicas para cisticercosis se realice, además, una TC para evitar confusión diagnóstica.

Mediciones de Lesiones de Interés en TC

Por el momento, nos hemos enfocado, en TC, en el diagnóstico de calcificaciones de origen cisticercoso, así como en la presencia y severidad de las calcificaciones de la glándula pineal y de las variaciones en grosor, heterogeneidad de los huesos del diploe, incluyendo la presencia de aire en su interior, y atrofia de cerebelo. De igual manera, utilizando las ventanas óseas, se ha estimado el grado de calcificación de los sifones carotídeos.

Cisticercosis calcificada: La neurocisticercosis es la helmintiasis más frecuente del sistema nervioso central y representa un problema importante de salud en naciones en vías de desarrollo,³ así como en países desarrollados con gran afluencia de inmigrantes provenientes de regiones endémicas.⁴ Ocurre cuando el hombre se vuelve el huésped intermedio en el ciclo biológico de la Taenia solium y sus formas larvarias (o cisticercos) se alojan en el sistema nervioso central, incluyendo el parénquima cerebral, espacios subaracnoides, sistema ventricular o médula espinal.⁵ El resultado final de la mayoría de las lesiones parenquimatosas (sea en forma espontánea o luego del tratamiento cestocida) consiste en el desarrollo de calcificaciones intracraneales.⁶ Dichas calcificaciones cumplen ciertas características que las permiten diferenciarlas de calcificaciones relacionadas con otros padecimientos neurológicos, entre los que destacan la toxoplasmosis congénita, ciertos tumores (oligodendrogliomas), la esclerosis tuberosa, etc. En términos generales, las calcificaciones de origen cisticercoso se localizan en el compartimiento supra-tentorial, son redondeadas (aunque pueden tener forma irregular) y por lo general miden menos de 10mm de diámetro; pueden, además, ser únicas o múltiples (Figura 2). En estudios del Proyecto Atahualpa, hemos encontrado 118 pacientes con calcificaciones, de un total de 1,228 personas ≥ 20 años estudiadas con TC, confirmándose la elevada prevalencia (9.6%) de esta parasitosis en nuestra población. Cabe resaltar, sin embargo, que no encontramos ningún quiste viable, lo cual sugiere que Atahualpa es una zona donde ya no existe transmisión activa de la enfermedad.

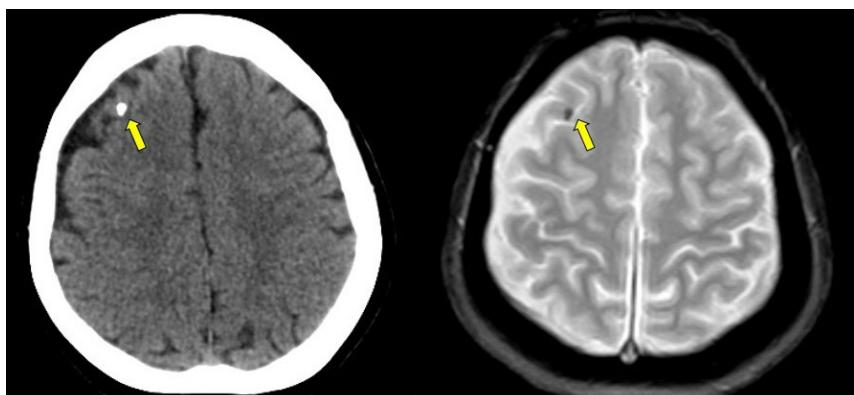


Figura 1. TC simple de cerebro (izquierda) e IRM con secuencia de gradiente de echo (derecha), donde se observa una calcificación de origen cisticercosa (flechas). Este tipo de lesiones pueden confundirse con micro-sangrados cerebrales corticales si solamente la IRM está disponible para lectura.

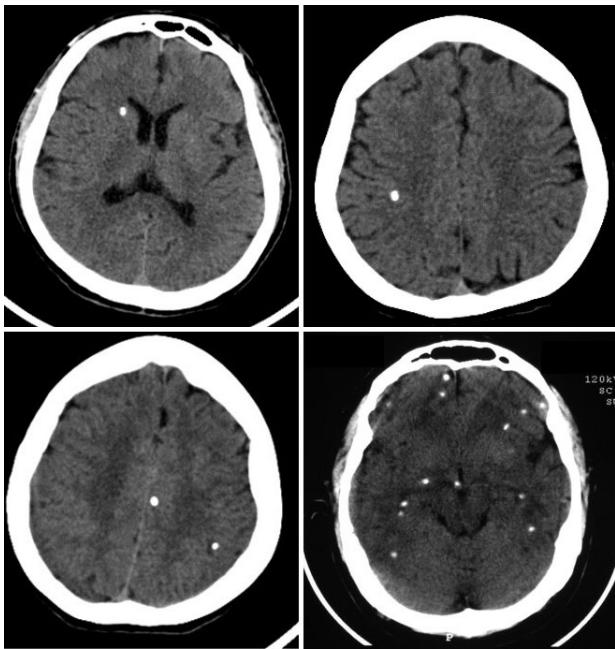


Figura 2. TCs de cerebro mostrando típicas calcificaciones de origen cisticoso. En el panel superior se muestran pacientes con calcificaciones únicas y en el inferior, pacientes con calcificaciones múltiples.

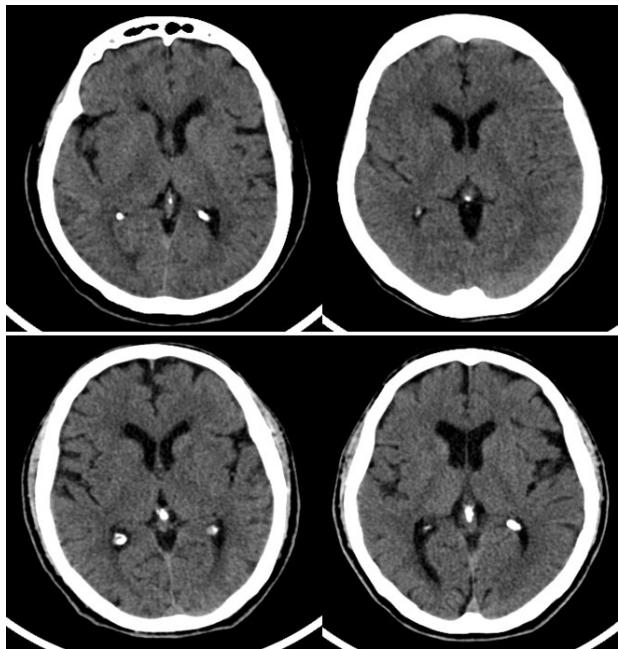


Figura 3. TCs de cerebro mostrando calcificaciones de glándula pineal leves (panel superior) y moderadas a severas (panel inferior).

Calcificaciones de la glándula pineal: La glándula pineal ha sido sujeta a mitos y confusiones a través de los tiempos. Estos comenzaron probablemente con René Descartes, quien pensaba que en la glándula pineal se encontraba el alma de la persona. Más recientemente se ha sugerido que la glándula pineal se encuentra relacionada con el sentido de la dirección, sobre todo en las aves.⁷ El conocimiento actual sugiere que la glándula pineal es productora de melatonina, una hormona asociada con el ritmo circadiano y con el control del ciclo sueño-vigilia.⁸ Otras teorías intentan asociar a la melatonina con otras funciones, tales como anti-oxidantes, anti-inflamatorias y neuro-protectivas.^{9,10} Más aún, teorías recientes sugieren que la calcificación de la glándula pineal, utilizada como un substituto de baja producción de melatonina, se asocia con enfermedad vascular isquémica y hemorrágica.^{11,12} Como parte del Proyecto Atahualpa, hemos cuantificado las calcificaciones de la glándula pineal y hemos estudiado su relación con los trastornos de sueño y con la supuesta prevalencia elevada de enfermedad cerebrovascular.

Con tal motivo, decidimos graduar la presencia y severidad de calcificación de la glándula pineal, de acuerdo con su tamaño y la máxima densidad de Unidades Hounsfield (UH) de la porción calcificada de la glándula, que supuestamente representa su porción inactiva. De acuerdo con la clasificación propuesta por Kunz y colaboradores,¹³ las UH en la porción calcificada de la glándula fueron categorizadas como “Grado 1” si estaban entre 50-150, como “Grado 2” si estaban entre 151-250, como “Grado 3” si estaban entre 251-350 y como “Grado 4” si eran ≥ 351 .

De igual manera, la porción calcificada fue categorizada como “0” si comprendía $\leq 32\%$ de la glándula, como “1” si era del 33-66%, y como “2” si era $\geq 67\%$. Luego, ambos puntajes se sumaron hasta obtener un puntaje total de calcificación, que fluctuaba de 0 a 6 puntos. Para simplificar, estos grupos fueron reducidos a tres, incluyendo: no calcificación (puntaje 0), calcificación leve (puntaje 1-2) y calcificación moderada-severa (puntaje 3-6) (Figura 3). Para propósitos de esta clasificación, no se consideraron las calcificaciones del trígono de la habénula.

De un total de 249 personas ≥ 60 años incluidas en estos estudios, 137 (55%) tuvo cierto grado de calcificación en la glándula pineal, de los cuales 114 tuvieron calcificaciones leves y los 23 restantes tuvieron calcificaciones moderada-a-severa. Sin embargo, no encontramos relación con la calidad de sueño,¹⁴ ni con la presencia de enfermedad cerebrovascular.¹⁵

Huesos del diploe: Con el objeto de conocer el estado dinámico de las arterias intracraneales y sus velocidades de flujo, decidimos empezar estudios de Doppler transcraneal (DTC) en los residentes de Atahualpa ≥ 60 años. Dichos estudios se realizaron con un protocolo estandarizado,¹⁶ mediante el uso de un DTC portátil marca SONARA (VIASYS Healthcare, Inc. Madison, WI, USA), con un transductor de 2-MHz (Figura 4). Lo primero que notamos al practicar dichos estudios fue la pobre insonación a través de ventanas trans-temporales. De hecho, se realizó un estudio comparativo de la calidad de insonación a través de dichas ventanas en 70 nativos de Atahualpa y en 70 controles (apareados por sexo y edad) de



Figura 4. Participante del Proyecto Atahualpa realizando un Doppler transcraneal, mediante el uso de un equipo SONARA (VIASYS Healthcare, Inc. Madison, WI, USA), con un transductor de 2-MHz.

origen europeo, valorados en el Hospital Médica Sur de la Ciudad de México, y encontramos que el 54% de los residentes de Atahualpa tenían una o dos ventanas trans-temporales ausentes o sub-óptimas comparado con solamente el 26% de individuos de origen europeo, y estos resultados fueron altamente significativos (O.R.: 2.8, 95% C.I.: 1.3 – 6.5, $p=0.006$).¹⁷ Estas fallas de insonación pueden deberse al operador, al equipo utilizado o a las características de los pacientes investigados.¹⁸⁻²⁰ Como en este caso, tanto el operador como el equipo de TCD utilizado fueron los mismos, decidimos investigar las características de los huesos temporales en nuestra población.

En un estudio subsecuente de 65 residentes de Atahualpa, con edad promedio de 74 ± 7 años, encontramos que el 44% de las ventanas trans-temporales tuvo una pobre insonación. El grosor de las escamas temporales fue significativamente mayor en las personas con pobre insonación (4.7 ± 1.2 versus 2.7 ± 0.9 , $p<0.0001$) y la textura de los huesos fue más heterogénea en dichos casos (93% versus 22%, $p<0.0001$). El grosor de las escamas predijo una mala insonación cuando su diámetro fue mayor de 3.6 mm cuando se utilizó este patrón aislado para predecir pobre insonación, y de 2.7 mm si se utilizó en conjunto con textura heterogénea.²¹ Por cada milímetro de incremento en el grosor de la escama, las personas tuvieron casi 3 veces más riesgo de tener pobre insonación. Independientemente de esto, la presencia de una textura heterogénea aumentó más de 3 veces la posibilidad de una

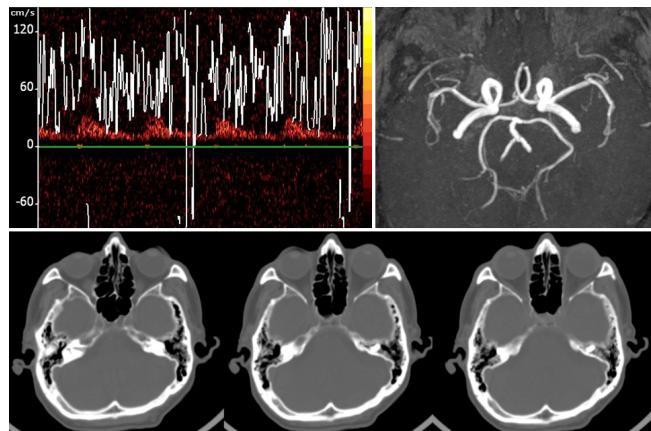


Figura 5. Imagen compuesta que muestra ausencia de insonación a través de la ventana transtemporal (arriba izquierda), en un paciente con arterias intracraneales patentes (arriba derecha). La razón de la ausencia de insonación se muestra en el panel inferior, donde se observa aire en el interior de las escamas de los huesos temporales, y aumento en el grosor de las mismas, con heterogeneidad ósea.

mala insonación trans-temporal (Figura 5). De esta manera, se pudo concluir que el grosor de las escamas temporales y la textura heterogénea de las mismas (muy frecuentes en Amerindios), son los principales responsables de las fallas del DTC en nativos de Atahualpa, lo cual limita considerablemente su uso en este grupo racial.

Atrofia de cerebelo: En el Proyecto Atahualpa hemos valorado el grado de daño cerebeloso relacionado con la ingesta de alcohol en hombres ≥ 40 años. Si bien no existe una escala establecida para clasificar el grado de atrofia, utilizamos la combinación de los siguientes signos para definir la presencia de atrofia de cerebelo en TC, incluyendo: ensanchamiento de los espacios entre los surcos veredianos, presencia de cisternas de LCR prominentes alrededor del tallo cerebral, presencia de surcos visibles en la corteza del cerebelo y agrandamiento del IV ventrículo (Figura 6). En un estudio realizado en 214 hombres con antecedentes de ingesta severa de alcohol, se observaron cambios consistentes con atrofia de cerebelo en 40 casos (19%), siendo los más prominentes la presencia de surcos visibles en la corteza del cerebelo ($n=38$), el ensanchamiento de los espacios entre los surcos veredianos ($n=19$), la presencia de cisternas de LCR prominentes alrededor del tallo cerebral ($n=10$) y el agrandamiento del IV ventrículo ($n=2$).²²

Calcificaciones del sifón carotídeo: La relevancia clínica de las calcificaciones del sifón carotídeo no ha sido estudiada adecuadamente. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que las calcificaciones del sifón carotídeo pueden ser utilizadas como un marcador de aterosclerosis intracraneal.²³⁻²⁶ En el Proyecto Atahualpa se han realizado varios estudios destinados a determinar prevalencia y correlatos clínicos de las calcificaciones del sifón carotídeo, incluyendo su asociación con función cognitiva, con marcadores de enfermedad

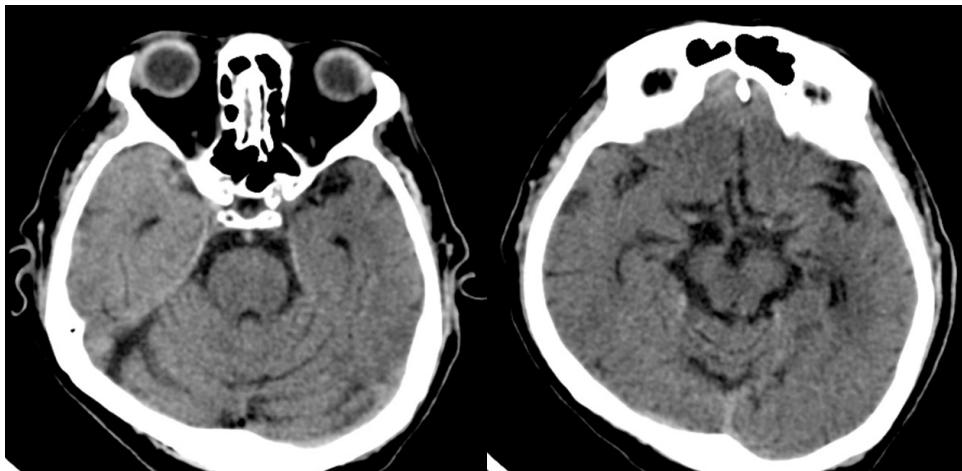


Figura 6. TC de cerebro donde se observan signos de atrofia cerebelosa, incluyendo ensanchamiento de los espacios entre los surcos vermianos, presencia de cisternas de LCR prominentes alrededor del tallo cerebral, presencia de surcos visibles en la corteza del cerebelo.

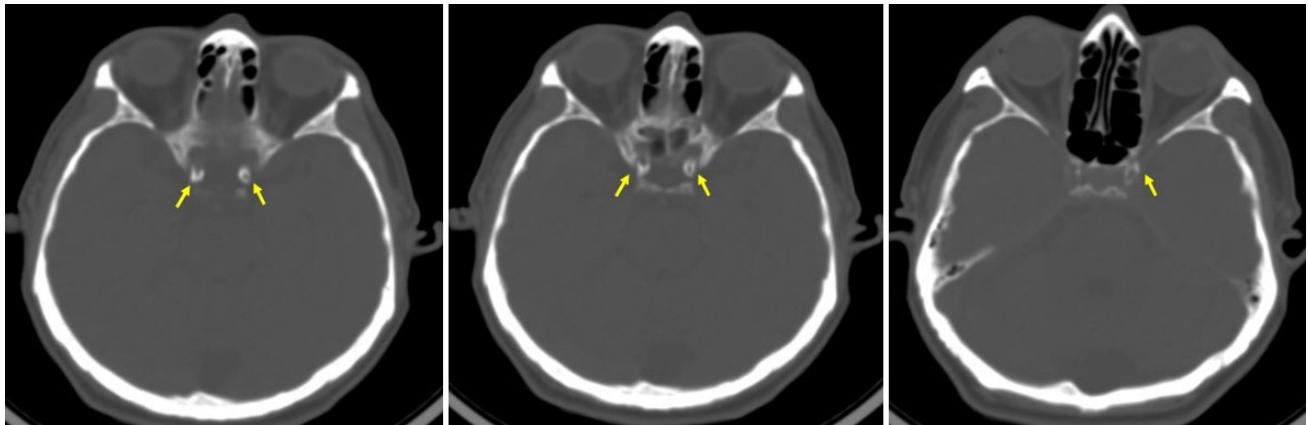


Figura 7. TCs con ventana ósea, apreciándose calcificaciones moderadas a severas de los sifones carotídeos (flechas).

de pequeños vasos, con el índice tobillo-brazo y con la presencia de obesidad.²⁷⁻³⁰ Dichos resultados serán descritos en detalle en otro artículo de este número de la Revista Ecuatoriana de Neurología. Aquí nos limitaremos a describir el protocolo utilizado para la cuantificación del grado de calcificaciones del sifón carotídeo.

Utilizando la ventana ósea en el software de visualización de imágenes médicas Osirix (Pixmeo, Ginebra, Suiza), las calcificaciones del sifón carotídeo fueron graduadas de acuerdo con Woodcock y colaboradores en 4 grados.³¹ El Grado 1 correspondió a ausencia o casi ausencia de calcificaciones, el Grado 2 a la presencia de calcificaciones diminutas y dispersas, el Grado 3 a la presencia de calcificaciones gruesas no-continuas o a la presencia de calcificaciones delgadas confluentes, y el Grado 4 a la presencia de calcificaciones gruesas y contiguas (Figura 7). Si bien la escala de Woodcock tiene el límite de ser una escala de reconocimiento visual, se ha demostrado su validez cuando ha sido comparada contra mediciones semi-automáticas y mediciones volumétricas.³²

Mediciones de Lesiones de Interés en IRM

Como se mencionó previamente, la práctica de IRMs se ha limitado, por el momento, a toda la población ≥ 60 años, así como a pacientes más jóvenes con patologías específicas tales como enfermedad cerebrovascular, epilepsia o neurocisticercosis. En los participantes ≥ 60 años, las lecturas se han enfocado en estimación de atrofia cortical global, atrofia parietal posterior, atrofia de núcleo caudado, índice de Evans, atrofia de hipocampo, marcadores de enfermedad de pequeño vaso cerebral, y en la búsqueda de lesiones compatibles con infartos y hemorragias cerebrales. Otros hallazgos de interés, han sido también reportados y descritos. A continuación se describen los protocolos básicos utilizados para la lectura e interpretación de dichos hallazgos de neuroimagen. Los resultados de los estudios realizados con la lectura de dichos exámenes serán descritos en otros artículos de este número de la Revista Ecuatoriana de Neurología.

Atrofia cortical global: Para cuantificar el grado de atrofia cortical global, utilizamos la escala de Pasquier

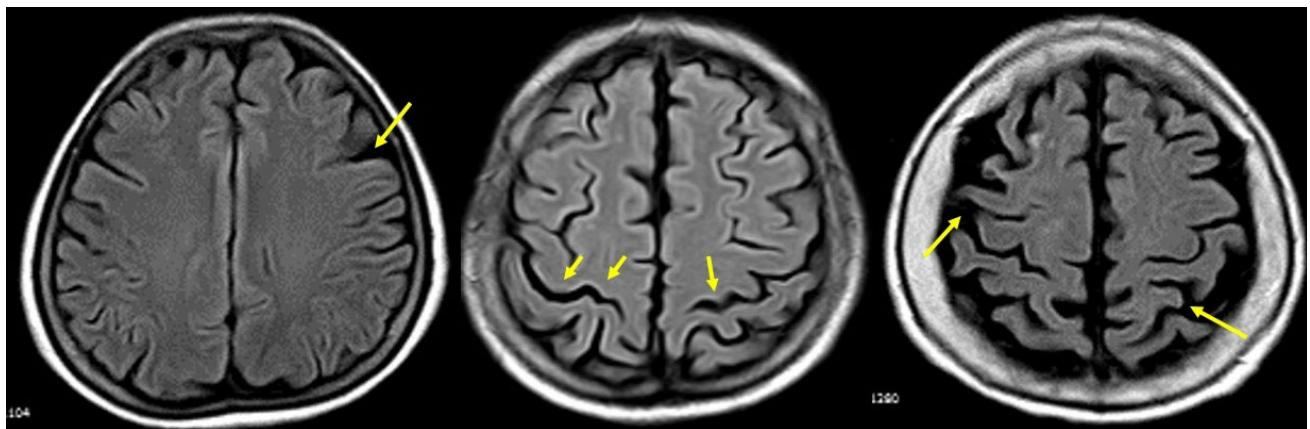


Figura 8. IRMs de cerebro, cortes potenciados en FLAIR, mostrando los diversos grados de atrofia cortical global de acuerdo con Pasquier y colaboradores. En la atrofia leve (izquierda), se aprecia apertura de surcos corticales periféricos; en la atrofia media (centro) existe visualización de dichos surcos engrosados a todo el largo de los mismos; y en la atrofia severa (derecha) existe adelgazamiento de las circunvoluciones corticales (flechas).

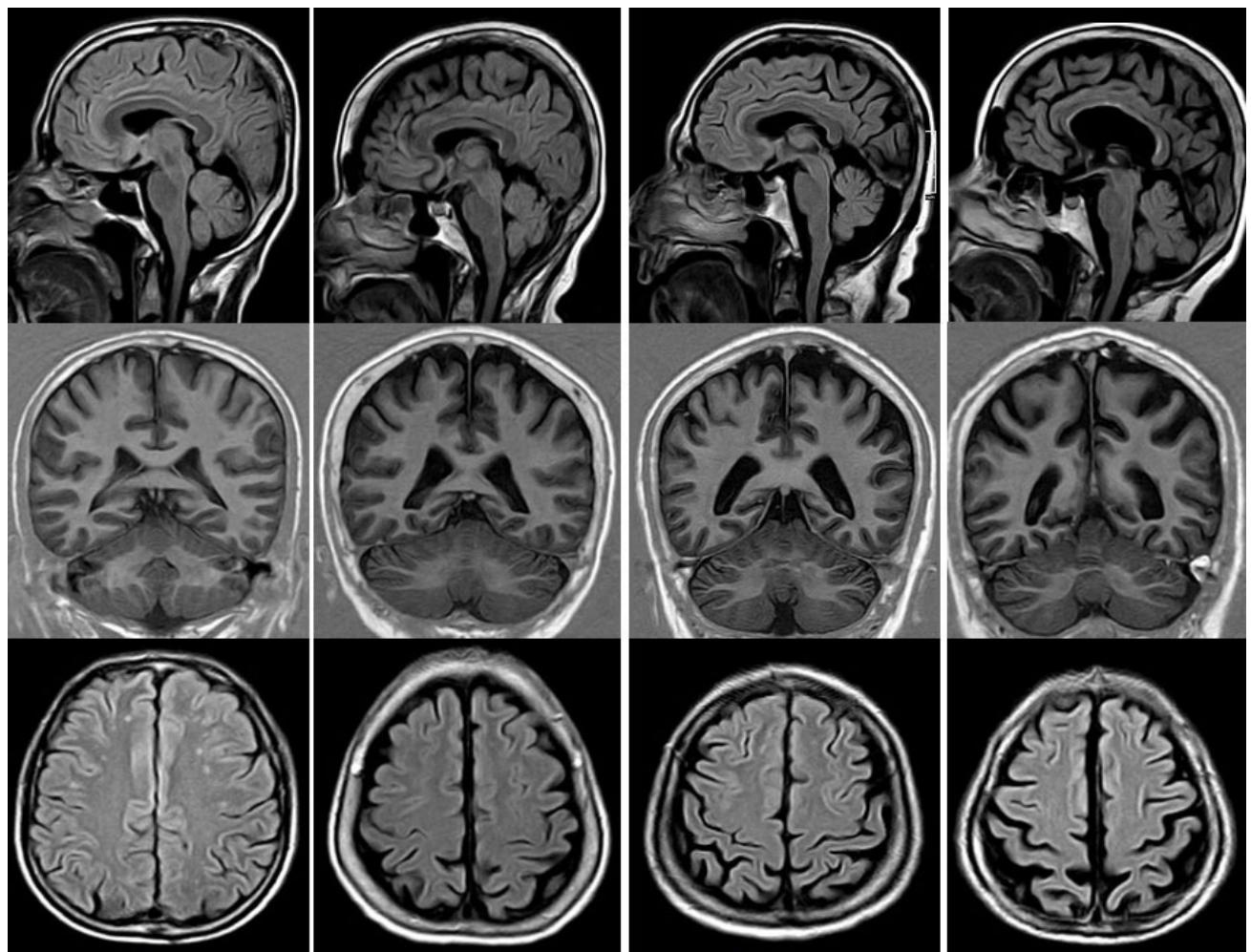


Figura 9. IRMs potenciadas en diferentes planos (sagital, coronal y axial), mostrando los diversos grados de atrofia parietal posterior, de acuerdo con la clasificación de Koedam. Esta escala se basa principalmente en la valoración del surco del cíngulo, del precúneus, del surco parietal posterior y del aspecto de la corteza parietal e incluye 4 grados, que son: no atrofia (columna izquierda), atrofia leve (columna centro-izquierda), atrofia moderada (columna centro-derecha) y severa (columna derecha).

y colaboradores.³³ Para el uso de dicha escala se utilizan básicamente cortes axiales en secuencia FLAIR y se reconocen tres grados de atrofia: leve, moderada y severa. En la atrofia leve, se aprecia apertura de surcos corticales periféricos, en la atrofia media existe visualización de dichos surcos engrosados a todo el largo de los mismos, y en la atrofia severa existe adelgazamiento de las circunvoluciones corticales (Figura 8).

Atrofia parietal posterior: Este tipo de atrofia fue valorada, de acuerdo con la escala de Koedam y colaboradores,³⁴ utilizando secuencias en planos axiales, coronales y sagitales (Figura 9). Esta escala tiene 4 grados, que incluyen: no atrofia, atrofia leve, atrofia moderada y severa, y se basa principalmente en la valoración del surco del cíngulo, del precúneus, del surco parietal posterior y del aspecto de la corteza parietal. Es de gran utilidad para la evaluación de pacientes con demencia de tipo Alzheimer.

Atrofia del núcleo caudado: La atrofia de núcleo caudado se valora mediante el denominado índice bicaudado, el cual es, al mismo tiempo un marcador lineal de atrofia central y ha demostrado utilidad en la valoración del daño estructural cerebral asociado con deterioro cognitivo en diferentes enfermedades neurológicas.^{35,36} El índice bicaudado se mide en la secuencia potenciada en T1 orientada en plano axial y consiste en dividir la distancia intercaudada mínima para el ancho total del cerebro en el mismo nivel (Figura 10). Aunque no existen valores pre-determinados para definir normalidad, se estima que mientras mayor sea el índice, mayor el grado de atrofia central. En un estudio de 290 participantes del Proyecto Atahualpa ≥ 60 años, el valor promedio de índice bicaudado fue de

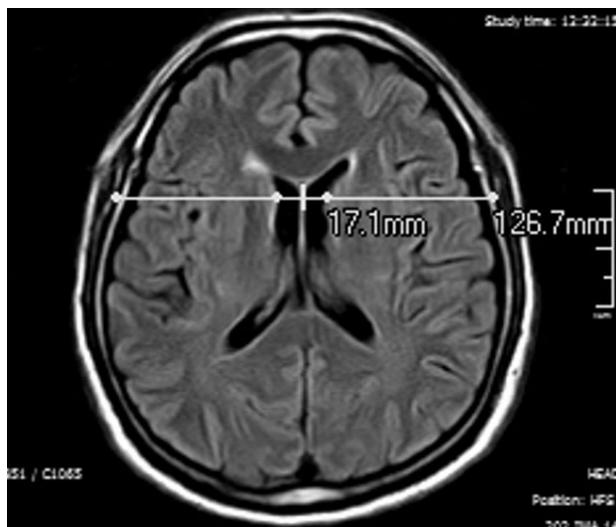


Figura 10. IRM potenciada en FLAIR evidenciando las líneas necesarias para la medición del índice bicaudado, que se calcula dividiendo la distancia intercaudada mínima para el ancho total del cerebro en el mismo nivel. En este ejemplo, el índice bicaudado es 0.13 (17.1 dividido para 126.7).

0.14 ± 0.03 (rango, 0.07 a 0.24). Valores mayores del promedio se asociaron con pobre desempeño cognitivo.³⁷

Índice de Evans: Se denomina así a la relación existente entre el máximo ancho de las astas frontales de los ventrículos laterales dividido para el diámetro máximo del cráneo en el mismo nivel de corte realizado en TC o IRM (Figura 11). Es utilizado como un marcador útil de hidrocefalia, aunque no ha sido estandarizado adecuadamente. En un estudio realizado en 1.235 Europeos ≥ 70 años, el índice de Evans fluctuó entre 0.11 y 0.46, con un promedio de 0.28.³⁸ Aún nos resta por determinar los valores de este índice en nuestra población y si algún valor de corte específico es de utilidad en la valoración de individuos con deterioro cognitivo.

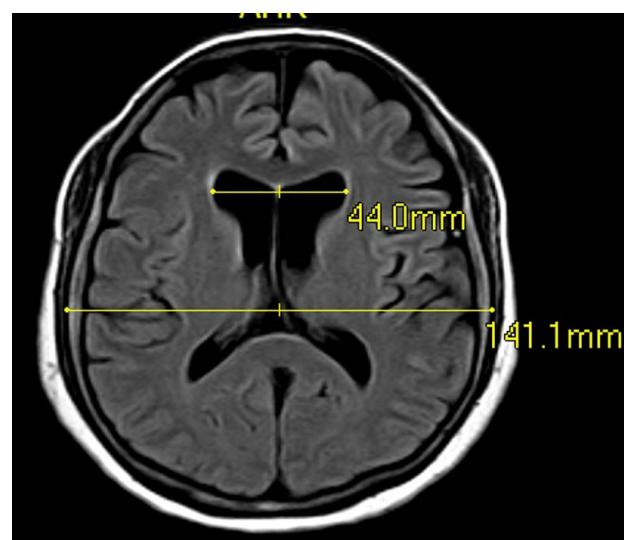
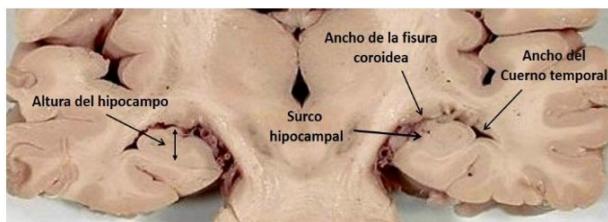


Figura 11. IRM potenciada en FLAIR evidenciando las líneas necesarias para la medición del índice de Evans. Se denomina así a la relación existente entre el máximo ancho de las astas frontales de los ventrículos laterales dividido para el diámetro máximo del cráneo en el mismo nivel de corte. En este ejemplo, el índice de Evans es 0.31 (44 dividido para 141.1).

Atrofia temporal medial: La atrofia de hipocampo se gradúa, visualmente, mediante la escala de Scheltens,³⁹ la cual considera el ancho de la cisura coroidea, el ancho del asta temporal del ventrículo lateral y la altura del hipocampo (Figura 12), y permite clasificar a los hipocampos en 5 grados (de 0 a 4) dependiendo de estos parámetros (Figura 13). El puntaje de hasta 1 es normal para personas ≤ 75 años y luego, se considera normal hasta un puntaje de 2. Para su correcta graduación, hay que utilizar secuencias anatómicas (tipo inversión-recuperación) y cortes en plano coronal. La secuencia FLAIR es útil para demostrar la presencia de esclerosis mesial del lóbulo temporal, pero mala para cuantificar atrofia (esto



Atrofia temporal medial, escala de Scheltens			
Grado	Ancho de fisura coroidea	Ancho de asta temporal	Altura del hipocampo
0	Normal	Normal	Normal
1	↑	Normal	normal
2	↑↑	↑↑	↓
3	↑↑↑	↑↑↑	↓↓
4	↑↑↑↑	↑↑↑↑	↓↓↓↓

Figura 12. El panel superior muestra una sección anatómica con las estructuras a considerar para graduar la atrofia temporal medial, de acuerdo a la clasificación de Scheltens y el panel inferior muestra las características de cada grado de atrofia, dependiendo de estos puntos de referencia anatómicos.

debe considerarse al momento de la lectura). La atrofia de hipocampo puede o no asociarse con crisis convulsivas – usualmente epilepsia intratable del lóbulo temporal – y suele presentarse años después de una denominada “injuria precipitante inicial”, incluyendo crisis febres repetitivas, status epilepticus, o traumatismos de cráneo; en estos casos, se ha documentado pérdida neuronal en las capas CA1 y CA3 del hipocampo.^{40,41} En regiones donde la neurocisticercosis es endémica, se ha notado un aumento desproporcionado en la prevalencia de atrofia/esclerosis hipocampal, la cual está directamente relacionada con la presencia de parásitos localizados en el parénquima cerebral (no necesariamente en el lóbulo temporal).⁴²⁻⁴⁶ Como parte del Proyecto Atahualpa, hemos realizado una serie de estudios investigando la asociación entre neurocisticercosis y atrofia de hipocampo, los que serán descritos en detalle en otro artículo de este número de la Revista Ecuatoriana de Neurología.⁴⁷⁻⁴⁹

Marcadores de enfermedad de pequeño vaso: La enfermedad de pequeño vaso, afecta arterias cerebrales de menos de 1 mm de diámetro, en la mayoría de los casos se encuentra relacionada con hipertensión arterial y es causa de infartos y hemorragias cerebrales.⁵⁰ Esta entidad es aparentemente muy frecuente en países de América Latina, donde se ha demostrado que representa uno de los mecanismos etiopatogénicos más importantes para el desarrollo de enfermedad cerebrovascular.^{51,52} En muchos casos, la enfermedad de pequeño vaso permanece silente durante años, hasta que en algún momento se presentan eventos catastróficos que comprometen seriamente la funcionalidad del paciente afecto. De ahí la importancia de detectar los denominados “marcadores silentes” de enfermedad de pequeño vaso antes que se manifiesten clíni-

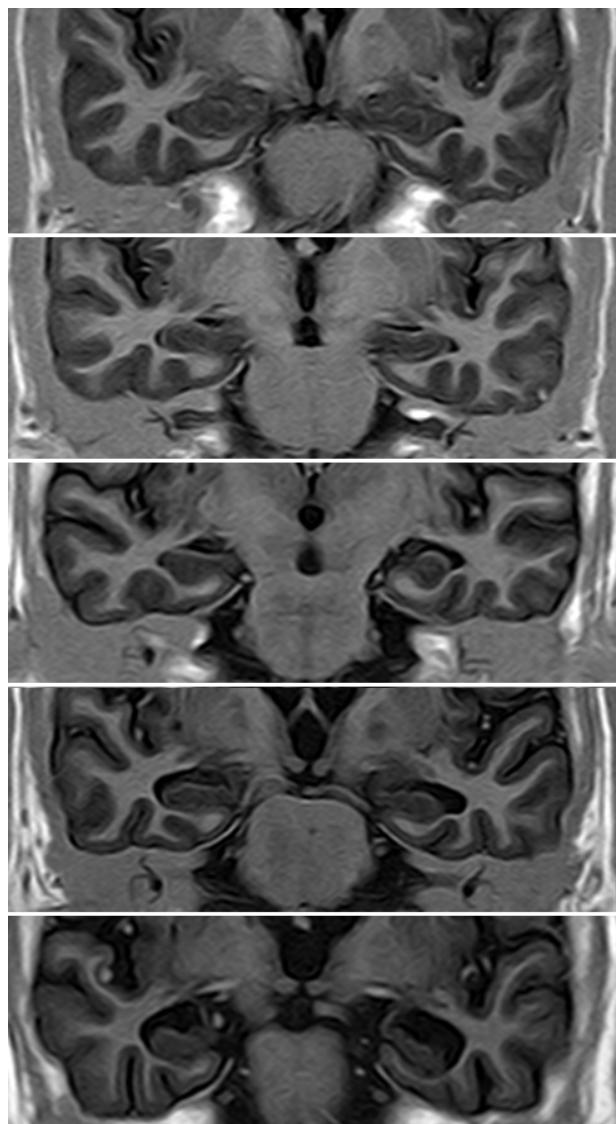


Figura 13. IRMs coronales potenciadas en secuencia de inversión-recuperación mostrando los diversos grados de atrofia de hipocampo de acuerdo con la clasificación de Scheltens. De arriba hacia abajo, Grado 0, 1, 2, 3, y 4 respectivamente.

camente como un evento cerebrovascular o en forma de deterioro cognitivo.^{53,54}

Existen 4 marcadores de imagen de enfermedad de pequeño vaso, que se pueden presentar solos o en combinación y que deben ser reconocidos y clasificados (graduados) apropiadamente, de acuerdo con protocolos previamente establecidos, como el descrito por Wardlaw y colaboradores.⁵⁵ Estos marcadores incluyen las denominadas hiperintensidades de sustancia blanca de probable origen vascular, los infartos lacunares, los micro-sangrados cerebrales y los espacios peri-ventriculares dilatados (Figura 14). En el Proyecto Atahualpa hemos realizado una serie de estudios destinados a determinar la prevalencia de cada uno de estos marcadores y sus correlatos clínicos.⁵⁶⁻⁵⁹

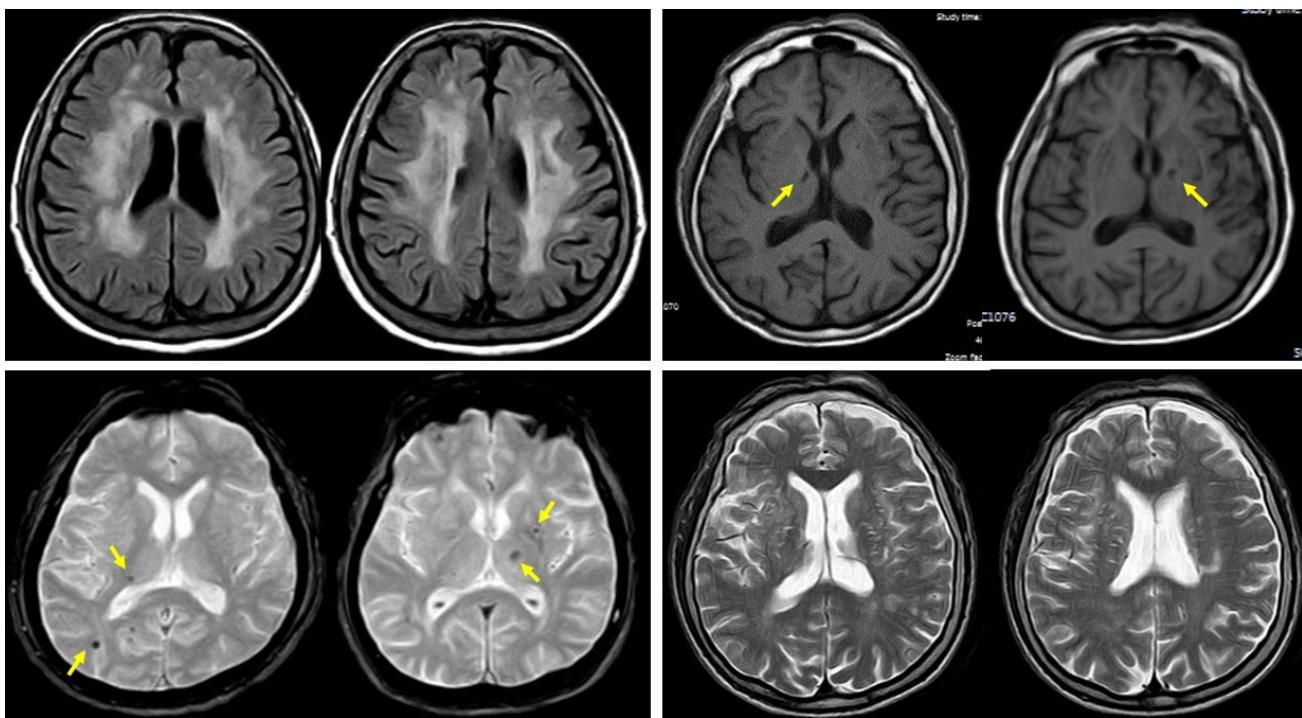


Figura 14. Marcadores de neuroimagen de enfermedad de pequeño vaso, incluyendo hiperintensidades de sustancia blanca severas (arriba derecha), infartos lacunares profundos (arriba izquierda), micro-sangrados profundos y corticales (abajo derecha) y espacios periventriculares dilatados (abajo izquierda).

Los protocolos utilizados para la identificación de cada uno de estos marcadores se describen a continuación:

1. Las hiperintensidades de sustancia blanca de probable origen vascular se valoran en la secuencia FLAIR y se clasifican en 3 grados (leves, moderados y severos) de acuerdo a la escala modificada de Fazekas.⁶⁰ Los casos leves se caracterizan por hiperintensidades delgadas periventriculares o puntiformes en la sustancia blanca subcortical, los casos moderados por un halo difuso periventricular y focos hiperintensos subcorticales que tienden a ser confluentes, y los casos severos por extensión de las lesiones periventriculares hacia la sustancia blanca subcortical y presencia de grandes focos confluentes de lesiones hiperintensas (no cavitantes). Muchos estudios actualmente utilizan secuencias tri-dimensionales para valorar volumétricamente el daño de la sustancia blanca. Sin embargo, de acuerdo con Wardlaw y colaboradores,⁵⁵ la escala modificada de Fazekas es lo suficientemente confiable para la evaluación de este tipo de lesiones en la práctica diaria y en la realización de estudios epidemiológicos.
2. Los infartos lacunares son lesiones de 3-15 mm de diámetro, localizados en el territorio de una arteria perforante, sea a nivel subcortical, de ganglios basales, tálamo, tallo cerebral o cerebelo. Este tipo de lesiones suele ser mejor valorada en el plano axial, en la secuencia potenciada en T1.

3. Los micro-sangrados cerebrales pueden ser clasificados en dos grandes tipos dependiendo de su localización. Los micro-sangrados corticales suelen estar relacionados con angiopatía amiloidea,⁶¹ mientras que los profundos suelen deberse a enfermedad de pequeño vaso.⁶² La denominada clasificación de MARS (por sus siglas en Inglés de Microbleed anatomical rating scale), es la más conveniente para la clasificación de este tipo de lesiones.⁶³ En nuestro Proyecto hemos utilizado la secuencia de gradiente de echo para identificar estas lesiones, aunque existen otras secuencias – como las de difusión-tensión (diffusion tensor images) – que eventualmente permiten reconocer con mejor detalle los micro-sangrados.⁶⁴
4. Los espacios periventriculares dilatados son el marcador menos utilizado de enfermedad de pequeño vaso, aunque estudios recientes confirmán su importancia como predictor de eventos cerebrovasculares.⁶⁵ Son lesiones <3 mm de diámetro, con intensidad de LCR, que se localizan en los ganglios basales o en el centro semiovado y que siguen la orientación de las arterias perforantes. Se las visualiza mejor en la secuencia potenciada en T2 y se reconocen 4 grados de severidad, incluyendo de 1-9, de 11-20, de 21-40 y >40, considerándose los tres últimos como patológicos.⁶⁶ Recientemente se ha sugerido el uso del denominado puntaje total de enfermedad de pequeño vaso, donde se

reconoce el riesgo potencial de la suma de los marcadores mencionados.⁶⁷⁻⁷⁰ Para el cálculo del puntaje total de enfermedad de pequeño vaso, se otorga 1 punto a cada uno de los distintos marcadores de enfermedad de pequeño vaso, para un rango de 0 a 4. Los puntos son asignados a las hiperintensidades de pequeño vaso si son de tipo moderado o severo en la clasificación modificada de Fazekas, a los infartos lacunares y a los micro-sangrados profundos si por lo menos uno de cada uno de estos marcadores se encuentran presentes, y los espacios perivasculares dilatados si están en número >10.⁷¹

Mediciones de Lesiones de Interés en Angioresonancia

Estenosis de arterias intracraneales: Las estenosis u oclusiones de las arterias de mediano calibre intracraneales (arterias cerebral anterior, media y posterior, y arterias cerebelosas), frecuentemente relacionadas con aterosclerosis, representan una causa relativamente frecuente de enfermedad cerebrovascular isquémica en adultos mayores.⁷² Sin embargo, existen variaciones importantes en la prevalencia de este tipo de lesiones vasculares dependiendo de la raza y es muy poco lo que se conoce sobre la importancia de la aterosclerosis de estos vasos sanguíneos como responsable de infartos cerebrales en poblaciones de América Latina.⁷³ En el estudio NOMAS, la estenosis intracraneal fue 5-6 veces más frecuente en Hispanos y Negros que en Blancos⁷⁴ y en ciertos estudios realizados en Asia, la prevalencia de estenosis de arterias intracra-

neales ha superado, con mucho, los observados en poblaciones anglo-sajonas.^{75,76} En un estudio más reciente, se ha demostrado una prevalencia de 3.3% de estenosis carotidea intracraneal en Españoles mayores de 50 años libres de enfermedad cerebrovascular (estenosis asintomática).⁷⁷

En el Proyecto Atahualpa hemos realizado un estudio para conocer la prevalencia de lesiones vasculares estenóticas u oclusivas intracraneales (definida como la presencia de estenosis significativa [$\geq 50\%$] utilizando angioresonancia en 267 participantes ≥ 60 años, 52 (19.5%) de los cuales tenían un evento cerebrovascular.⁷⁸ Se observó una prevalencia de estenosis arterial intracraneal en 5.6% de los casos, la cual fue mucho más frecuente en pacientes con enfermedad cerebrovascular (19.2%) que en aquellos asintomáticos (2.3%). Dicha diferencia en prevalencia persistió luego de ajustar por variables confusoras (OR: 7.9, 95% C.I.: 2.2 – 27.8, $p=0.001$). Las arterias más frecuentemente afectadas fueron el tronco (segmento M1) de la cerebral media (Figura 15) y la arteria basilar (Figura 16). Entre los pacientes sintomáticos encontramos casos con los tres principales mecanismos etiopatogénicos de infarto cerebral relacionados con este tipo de lesión vascular, incluyendo oclusión de ramos perforantes, embolismo arteria-arteria e hipoperfusión.⁷⁷

Dolicoectasia intracraneal: La dolicoectasia es una arteropatía de origen no ateroscleroso, que afecta las arterias intracraneales (de preferencia la arteria basilar) y que, en ocasiones, se extienden hacia otro tipo de arterias como la aorta abdominal.⁷⁹ La dolicoectasia puede ser completa-

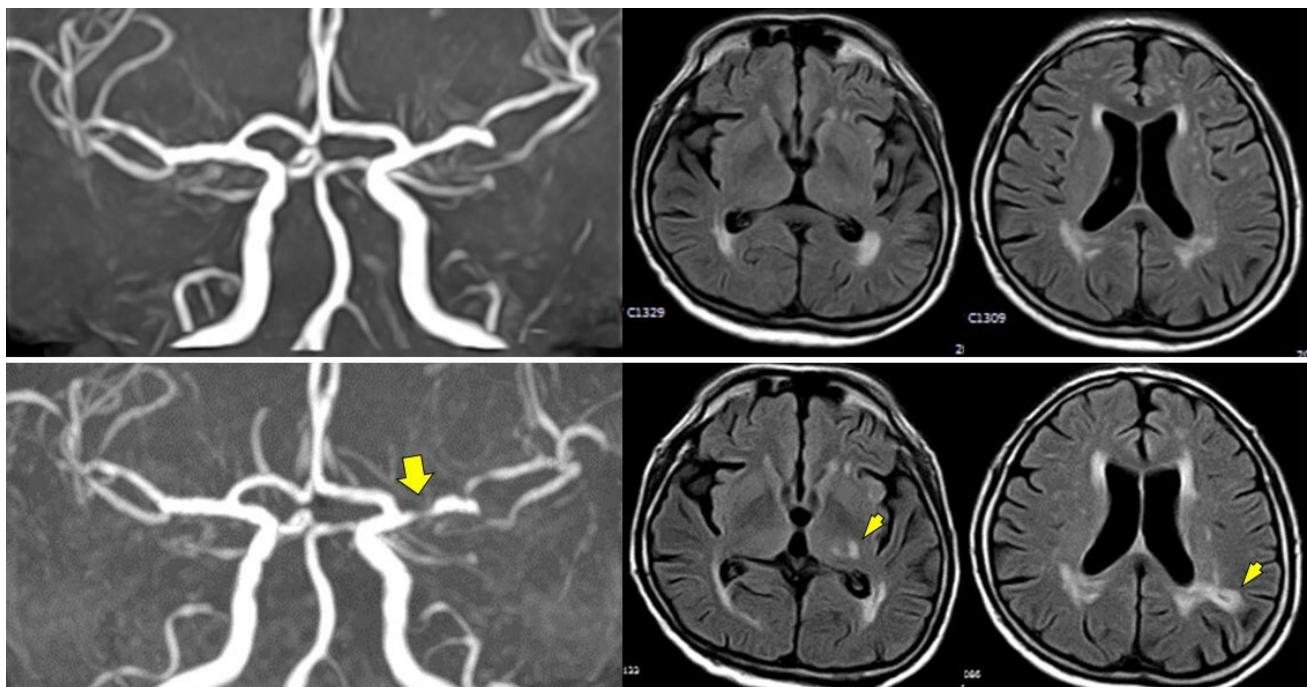


Figura 15. Angioresonancia de vasos intracraneales (derecha) mostrando estenosis significativa en el segmento M1 de la arteria cerebral media izquierda (flecha), e IRM potenciada en FLAIR mostrando infartos subcorticales en el territorio distal de dicha arteria, relacionados con mecanismos de émbolo arteria-arteria (flechas). El panel superior corresponde al estudio basal de un residente de Atahualpa, evidenciándose angio-resonancia normal y ausencia de infartos cerebrales, y el panel inferior corresponde a un estudio realizado luego de un evento clínico de hemiparesia derecha, donde se aprecia la estenosis de arteria cerebral media y los infartos mencionados

mente asintomática o asociarse con síntomas compresivos de estructuras vecinas (nervios craneales que se originan en la base del cráneo o el tallo cerebral), hidrocefalia o eventos cerebrovasculares isquémicos o hemorrágicos.⁸⁰ Se estima que se encuentra presente en el 0.8% hasta el 6.5% de la población general, prevalencia que aumenta hasta el 17% en pacientes con enfermedad cerebrovascular, especialmente en aquellos con infartos relacionados con enfermedad de pequeño vaso.⁸⁰⁻⁸³ Por definición, existe dilatación anormal (ectasia) y elongamiento (dolicosis) de las arterias comprometidas, aunque todavía no existe con-

senso sobre los criterios exactos para su diagnóstico. La clasificación más utilizada, para casos de dolicoectasia de la arteria basilar, es aquella propuesta por Smoker y colaboradores⁸⁴ basada en una serie de 126 personas con TC de cerebro normal (Tabla 2). Dicha clasificación, aunque lejos de ser perfecta, debe servir como base para el reconocimiento de esta patología y es la que hemos utilizado en nuestros trabajos preliminares del Proyecto Atahualpa para estimar su prevalencia y correlatos clínicos y de neuroimagen (Figura 17). No existen criterios claros para el diagnóstico de dolicoectasia de otras arterias intracraneales.

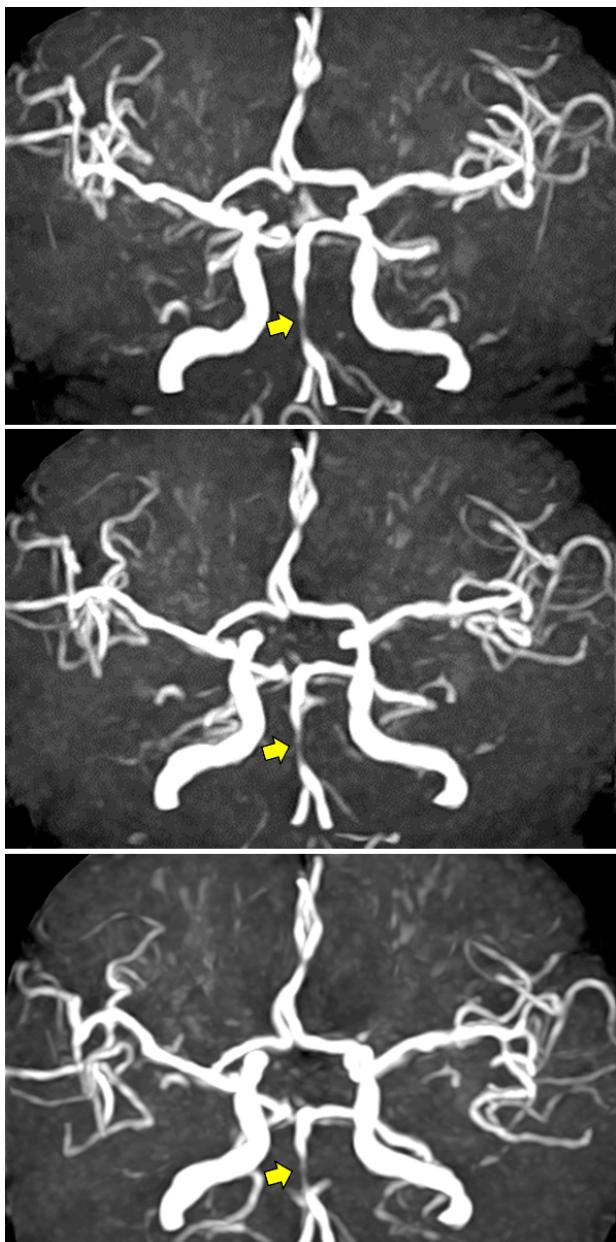


Figura 16. Angioresonancia de vasos intracraneales mostrando estenosis significativa en el tercio inferior de la arteria basilar (flechas). Este tipo de estenosis usualmente se asocia con infartos lacunares en tallo cerebral o cerebelo debido a oclusión de ramos penetrantes.

Criterios de Smoker para el diagnóstico de dolicoectasia basilar	
Localización de la arteria basilar a nivel medio de la protuberancia	
0: 1.9 – 4.5 mm (rango normal)	
1: >4.5 mm (ectasia)	
Lateralidad:	
0: localizada en línea media en todo su trayecto	
1: localización medial al margen lateral del clivus o el dorso de la silla turca	
2: localización lateral al margen lateral del clivus o el dorso de la silla turca	
3: a nivel del ángulo ponto-cerebeloso	
Altura de la bifurcación:	
0: a nivel, o por debajo, del dorso de silla turca	
1: a nivel de la cisterna suprasellar	
2: a nivel del piso del tercer ventrículo	
3: indentada en el interior del tercer ventrículo.	

Tabla 2. Criterios de Smoker para el diagnóstico de dolicoectasia basilar (de acuerdo con estos criterios, si la suma de estos criterios es ≥ 2 puntos, se establece diagnóstico de dolicoectasia basilar).

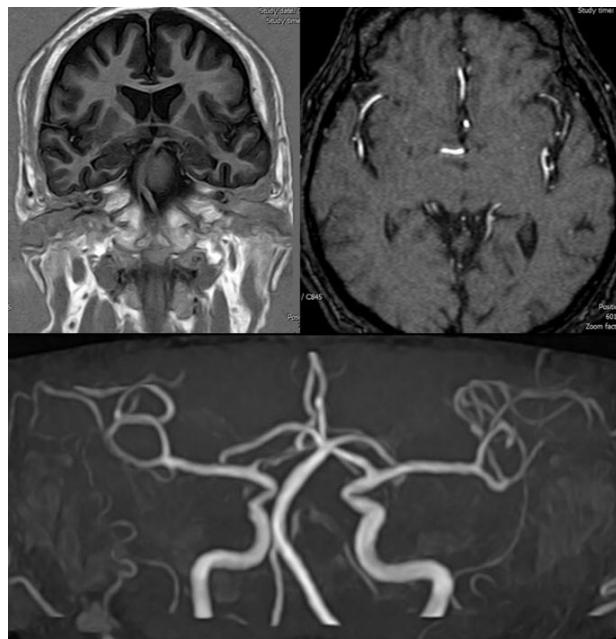


Figura 17. Dolicoectasia basilar. Se aprecia desplazamiento lateral de la arteria basilar (arriba derecha) y bifurcación a nivel del tercer ventrículo (arriba izquierda) en los cortes de angioresonancia nativa, así como aumento de su diámetro en la secuencia de tiempo de vuelo hemático (panel inferior).

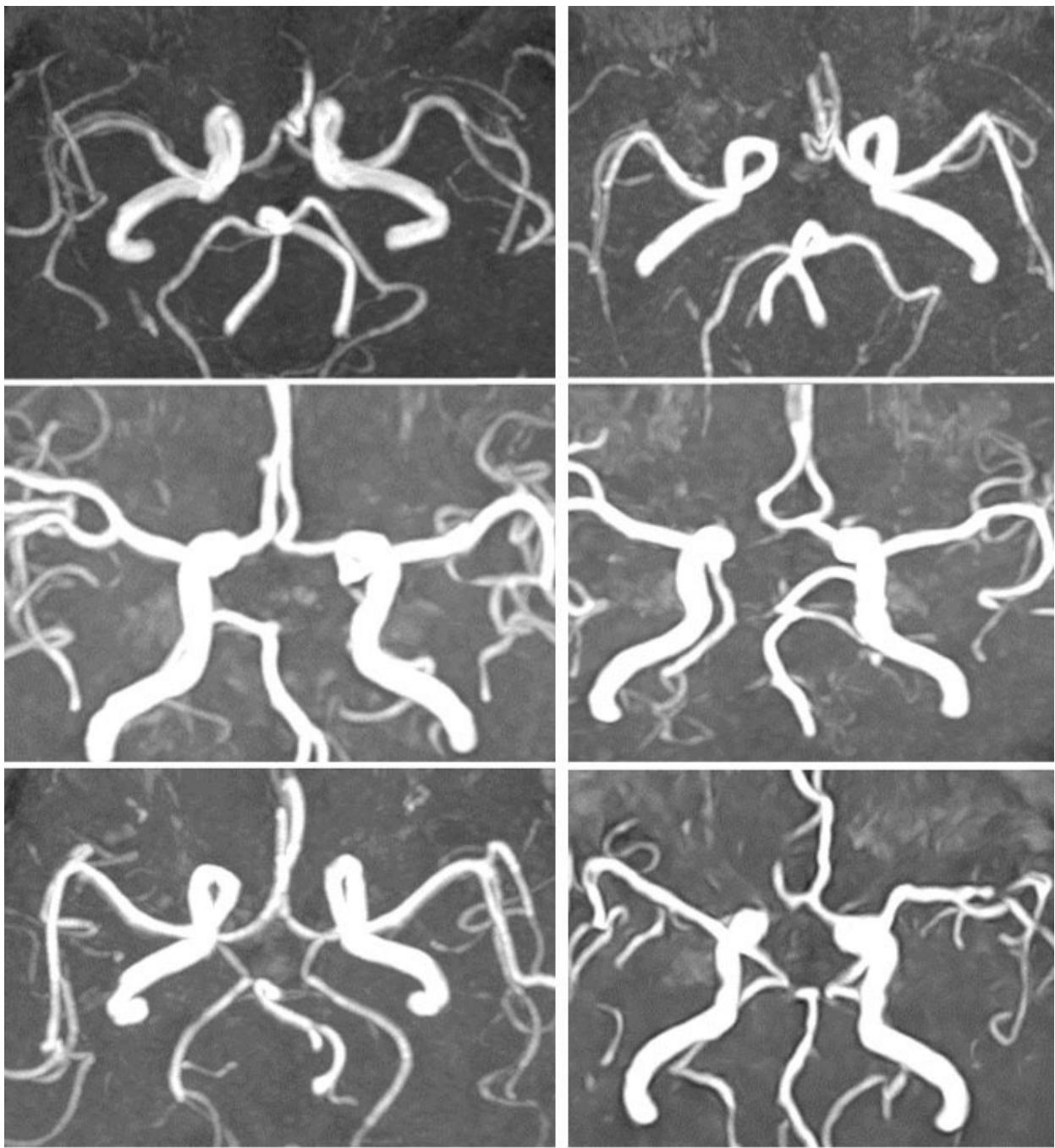


Figura 18. Angioresonancia en secuencias de tiempo de vuelo hemático mostrando los diferentes tipos de polígono de Willis de acuerdo a la clasificación de Horikoshi. Se aprecia el tipo ordinario (arriba izquierda), el tipo anterior (arriba derecha), el tipo posterior (centro izquierda), el tipo anterior-posterior (centro derecho), el tipo posterior-posterior (abajo izquierda) y el tipo anterior-posterior-posterior (abajo derecha).

Polígono de Willis: El polígono o círculo de Willis, es un complejo enrejado de arterias localizado en la base del cráneo, que permite comunicar ambos sistemas carotídeos y los sistemas carotídeos con el sistema vertebrobasilar.⁸⁵ Es de gran utilidad para proveer circulación colateral en casos de estenosis, oclusión o ausencia congénita de una o más de las principales arterias intracraneales. El polígono de Willis perfecto, es decir, constituido por dos arterias comu-

nicantes posteriores que comunican la circulación anterior con la posterior y una arteria comunicante anterior, que comunica ambos sistemas carotídeos (derecho e izquierdo), está presente en solamente los dos tercios de los casos en la población general. Existen también, los denominados polígonos de Willis fetales, en los que una o ambas cerebrales posteriores nacen directamente del sistema carotídeo, sin existir el segmento P1 de la arteria cerebral posterior.^{86,87}

La clasificación más aceptada, con fines prácticos, de las variantes del polígono de Willis, es la propuesta por Horikoshi y colaboradores.⁸⁸ En dicha clasificación, el polígono completo se denomina tipo “O” (ordinario) y las formas incompletas se denominan “A” (tipo anterior, con ausencia de un segmento A1 de la arteria cerebral anterior) y “P” (tipo posterior, en el cual no se visualiza un segmento P1 de la arteria cerebral posterior y los segmentos P2 y P3 nacen directamente de la arteria comunicante posterior). Las combinaciones de dichas variantes, dan lugar a los otros tipos de polígono, incluyendo “AP”, “PP”, y “APP” (Figura 18).

Referencias

1. Rivera DM, Puentes S, Caballero L. Resonancia magnética cerebral: secuencias básicas e interpretación. Universitas Médica 2011; 52: 292-306.
2. Del Brutto OH, Lama J, Zambrano M, Del Brutto VJ. Neurocysticercosis is a neglected microbleed mimic. A cautionary note for stroke neurologists. Eur Neurol 2014; 72: 306-308.
3. Bruno E, Bartoloni A, Zammarchi L, et al. Epilepsy and neurocysticercosis in Latin America: a systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis 2013; 7: e2480.
4. Del Brutto OH, García HH. Neurocysticercosis in nonendemic countries: time for a reappraisal. Neuroepidemiology 2012; 39: 145-146.
5. Garcia HH, Nash TE, Del Brutto OH. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. Lancet Neurol 2014; 13: 1202-1215.
6. Nash TE, Del Brutto OH, Butman JA, et al. Calcific neurocysticercosis and epileptogenesis. Neurology 2004; 62: 1934-1938.
7. Bayliss CR, Bishop NL, Fowler RC. Pineal gland calcification and defective sense of direction. Br Med J 1985; 291: 1758-1759.
8. Sadèpe D, Cau E. The pineal gland from development to function. Curr Top Dev Biol 2013; 106: 171-215.
9. Esposito E, Cuzzocrea S. Antiinflammatory activity of melatonin in central nervous system. Curr Neuropharmacol 2010; 8: 228-242.
10. Wang X, Figueiroa BE, Starovskaya IG, et al. Methazolamine and melatonin inhibit mitochondrial cytochrome C release and are neuroprotective in experimental models of ischemic injury. Stroke 2009; 40: 1877-1885.
11. Kitkhuandee A, Sawanyawisuth K, Johns NP, et al. Pineal calcification is associated with symptomatic cerebral infarction. J Stroke Cerebrovasc Dis 2014; 23: 249-53.
12. Kitkhuandee A, Sawanyawisuth K, Johns J, et al. Pineal calcification is a novel risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage. Clin Neurol Neurosurg 2014; 121: 51-54.
13. Kunz D, Schmitz S, Mahlberg R, et al. A new concept for melatonin deficit: on pineal calcification and melatonin excretion. Neuropharmacology 1999; 21: 765-772.
14. Del Brutto OH, Mera RM, Lama J, et al. Pineal gland calcification is not associated with sleep-related symptoms. A population-based study in community-dwelling elders living in Atahualpa (rural coastal Ecuador). Sleep Med 2014; 15: 1426-1427.
15. Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, et al. Stroke and pineal gland calcification: lack of association. Results from a population-based study. Clin Neurol Neurosurg 2015; 130: 91-94.
16. Alexandrov AV, Demchuk AM, Burgin WS. Insonation method and diagnostic flow signatures for transcranial power motion (M-mode) Doppler. J Neuroimaging 2002; 12: 236-244.
17. Nader J, de la Luz Andrade M, Espinosa V, Zambrano M, Del Brutto OH. Technical difficulties due to poor acoustic Insonation during transcranial Doppler recordings in Amerindians and individuals of European origin. A comparative study. Eur Neurol 2015; 73: 230-232.
18. Kwon JH, Kim JS, Kang DW, et al. The thickness and texture of temporal bone in brain CT predict acoustic window failure of transcranial Doppler. J Neuroimaging 2006; 16: 347-352.
19. Yagita Y, Etani H, Handa N, et al. Effect of transcranial Doppler intensity on successful recording in Japanese patients. Ultrasound Med Biol 1996; 22: 701-705.
20. Brunser AM, Silva C, Cárcamo D, et al. Transcranial Doppler in a Hispanic-Mestizo population with neurological diseases: a study of sonographic window and its determinants. Brain Behav 2012; 2: 231-236.
21. Del Brutto OH, Mera RM, de la Luz Andrade M, et al. Temporal bone thickness and texture are major determinants of the high rate of Insonation failures of transcranial Doppler in Amerindians (the Atahualpa Project). J Clin Ultrasound 2016; 44: 55-60.
22. Del Brutto OH, Mera RM, Sullivan LJ, et al. Population-based Study of alcoholic cerebellar degeneration: The Atahualpa Project. J Neurol Sci 2016; 15: 356-360.
23. Chen XY, Lam W, Ng HK, Wong KS. Intracranial artery calcification: a newly identified risk factor of ischemic stroke. J Neuroimaging 2007; 17: 300-303.
24. Bos D, Portegies MLP, van der Lugt A, et al. Intracranial carotid artery atherosclerosis and the risk of stroke in Whites. The Rotterdam Study. JAMA Neurol 2014; 71: 405-411.
25. Bos D, Vernooij MV, Elias-Smale SE, et al. Atherosclerotic calcification relates to cognitive function and to brain changes on magnetic resonance imaging. Alzheimers Dement 2012; 8 (Suppl): 104-11.

26. Bos D, Vernooij MV, de Brujin RF, et al. Atherosclerotic calcification is related to a higher risk of dementia and cognitive decline. *Alzheimers Dement* 2015; 11: 639-47.
27. Del Brutto OH, Mera RM, Gillman J, et al. Calcifications in the carotid siphon correlate with silent cerebral small vessel disease in community-dwelling older adults: A population-based study in rural Ecuador. *Geriatr Gerontol Int* 2016; 16: 1063-1067.
28. Del Brutto OH, Mera RM, Sullivan LJ, et al. Calcifications in the carotid siphon inversely associate with cognitive performance in stroke-free community dwellers living in rural Ecuador (The Atahualpa Project). *Int J Stroke* 2016; 11: 935-937.
29. Del Brutto OH, Mera RM, King NR, et al. Ankle-brachial index determinations for assessment of intracranial atherosclerosis. *Int J Cardiol* 2016; 222: 701-702.
30. Del Brutto OH, Mera RM. Inverse relationship between the body mass index and severity of carotid siphon calcifications (another obesity paradox): results from the Atahualpa Project. *Atherosclerosis*. 2017; 259: 1-4.
31. Woodcock RJ Jr, Goldstein JH, Kallmes DF, et al. Angiographic correlation of CT calcification in the carotid siphon. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 495-499.
32. Subedi D, Zishan US, Chapell F, et al. Intracranial carotid calcification on cranial computed tomography. Visual scoring methods, semiautomated scores, and volume measurements in patients with stroke. *Stroke* 2015; 46: 2504-2509.
33. Pasquier F, Leys D, Weerts JG, et al. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol* 1996; 36: 268-272.
34. Koedam ELGE, Lehmann M, van der Flier WM, et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol* 2011; 21: 2618-2625.
35. Bermel RA, Bakshi R, Tjoa C, et al. Bicaudate ratio as a magnetic resonance imaging marker of brain atrophy in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2002; 59: 275-280.
36. Brickman AM, Honig LS, Scarmeas N, et al. Measuring cerebral atrophy and white matter hyperintensity burden to predict the rate of cognitive decline in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008; 65: 1202-1208.
37. Del Brutto OH, Mera RM, Del Brutto VJ, et al. The bicaudate index inversely associates with performance in the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in older adults living in rural Ecuador. The Atahualpa Project. *Int J Geriatr Psychiatr* 2016; 31: 944-950.
38. Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, et al. Estimated ventricle size using Evans index: reference values from a population-based sample. *Eur J Neurol* 2017; 24: 468-474.
39. Scheltens PH, Leys D, Barkhof F, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 967-972.
40. Thom M, Eriksson S, Martinian L, et al. Temporal lobe sclerosis associated with hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: neuropathological features. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009; 68: 928-938.
41. Cendes F, Sakamoto AC, Spreafico R, et al. Epilepsies associated with hippocampal sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2014; 128: 21-37.
42. Bianchin MM, Velasco TR, Santos AC, Sakamoto AC. On the relationship between neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis: coincidence or a pathogenic relationship. *Pathog Glob Health*. 2012; 106: 280-285.
43. Kobayashi E, Guerreiro CAM, Cendes F. Late onset epilepsy with MRI evidence of mesial temporal sclerosis following acute neurocysticercosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001; 59: 255-258.
44. Wichert-Ana L, Rodriguez Velasco T, Terra-Bustamante VC, et al. Surgical treatment for mesial temporal lobe epilepsy in the presence of massive neurocysticercosis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1117-1119.
45. da Silva AV, Martins HH, Marques CM, et al. Neurocysticercosis and microscopic hippocampal dysplasia in a patient with refractory mesial temporal lobe Epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006; 64: 309-313.
46. Singla M, Singh P, Kaushal S, Bansal R, Singh G. Hippocampal sclerosis in association with neurocysticercosis. *Epileptic Disord*. 2007; 9: 1-9.
47. Del Brutto OH, Engel J Jr, Eliashiv DS, et al. Hippocampal sclerosis: the missing link of cysticercosis epileptogenesis? *Epilepsia* 2014; 55: 2077-2078.
48. Del Brutto OH, Salgado P, Lama J, et al. Calcified neurocysticercosis associates with hippocampal atrophy: a population-based study. *Am J Trop Med Hyg* 2015; 92: 64-68.
49. Del Brutto OH, Issa NP, Salgado P, et al. The association between neurocysticercosis and hippocampal atrophy is related to age. *Am J Trop Med Hyg* 2017; 96: 243-248.
50. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9: 689-701.

51. Lavados PM, Hennis AJM, Fernandes JG, et al. Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. *Lancet Neurol* 2007; 6: 362-372.
52. Saposnik G, Del Brutto OH. Stroke in South America. A systematic review of incidence, prevalence, and stroke subtypes. *Stroke* 2003; 34: 2103-2108.
53. Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, et al. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline and dementia. *JAMA Neurol* 2016; 73: 934-944.
54. Arboix A. Lacunar infarct and cognitive decline. *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 1251-1254.
55. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12: 822-838.
56. Del Brutto OH, Mera RM, Del Brutto VJ, et al. White matter hyperintensities of presumed vascular origin: a population-based Study in rural Ecuador (The Atahualpa Project). *Int J Stroke* 2015; 10: 372-375.
57. Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M. The influence of age in the relationship between cerebral small vessel disease and edentulism. The Atahualpa Project. *Eur Neurol* 2016; 76: 112-116.
58. Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, Lama J. Cognitive performance in community-dwelling older adults with stroke and the contribution of age and diffuse subcortical damage: a population-based study in rural Ecuador (The Atahualpa Project). *Aging Clin Exp Res* 2015; 27: 647-652.
59. Del Brutto VJ, Zambrano M, Mera RM, Del Brutto OH. Population-based study of cerebral microbleeds in stroke-free older adults living in rural Ecuador. The Atahualpa Project. *Stroke* 2015; 46: 1984-1986.
60. Pantoni L, Basile AM, Pracucci G, et al. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability: the LADIS study: rationale, design and methodology. *Neuroepidemiology* 2005; 24: 51-62.
61. Shoamanesh A, Kwok CS, Benavente O. Cerebral microbleeds: histopathological correlation of Neuroimaging. *Cerebrovasc Dis* 2011; 32: 528-534.
62. Sveinbjornsdottir S, Sigurdsson S, Aspelund T, et al. Cerebral microbleeds in the population based AGES-Reykjavik study: prevalence and location. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1002-1006.
63. 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: 1759-1766.
64. Banerjee G, Wilson D, Jager HR, Werring DJ. Novel imaging techniques in cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment. *Biochem Biophys Acta* 2016; 1862: 926-938.
65. Rouhl RPW, Van Oostenbrugge RJ, Knottnerus ILH, et al. Virchow-Robin spaces relate to cerebral small vessel disease severity. *J Neurol* 2008; 255: 692-696.
66. Doubal FN, MacLullich AMJ, Ferguson KJ, et al. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. *Stroke* 2010; 41: 450-454.
67. Huijts M, Duits A, van Oostenbrugge RJ, et al. Accumulation of MRI markers of cerebral small vessel disease is associated with decreased cognitive function. A study in first-ever lacunar stroke and hypertensive patients. *Front Aging Neurosci* 2013; 5: 72.
68. Staals J, Booth T, Morris Z, et al. Total MRI load of cerebral small vessel disease and cognitive ability in older people. *Neurobiol Aging* 2015; 36: 2806-2811.
69. Staals J, Makin SDJ, Doubal FN, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology* 2014; 83: 1228-1234.
70. Uiterwijk R, van Oostenbrugge RJ, Huijts M, et al. Total cerebral small vessel disease MRI score is associated with cognitive decline in executive function in patients with hypertension. *Front Aging Neurosci* 2016; 8: 301.
71. Del Brutto VJ, Ortiz JG, Del Brutto OH, et al. Total cerebral small vessel disease score and cognitive performance in community-dwelling older adults. Results from the Atahualpa Project. *Int J Geriatr Psychiatry* 2017; doi: 10.1002/gps.4747.
72. Battistella V, Elkind M. Intracranial atherosclerotic disease. *Eur J Neurol* 2014; 21: 956-962.
73. Suri MFK, Johnston C. Epidemiology of intracranial stenosis. *J Neuroimaging* 2009; 19(Suppl 1): 11S-16S.
74. White H, Boden-Albala B, Wang C, et al. Ischemic stroke subtype among Whites, Blacks, and Hispanics: The Northern Manhattan Study. *Circulation* 2005; 111: 1327-1331.
75. Wong KS, Huang YN, Yang HB, et al. A door-to-door survey of intracranial atherosclerosis in Liangbei County, China. *Neurology* 2007; 68: 2031-2034.
76. Huang YN, Gao S, Li SW, et al. Vascular lesions in Chinese patients with transient ischemic attacks. *Neurology* 1997; 48: 524-525.
77. López-Cancio E, Dorado L, Millán M, et al. The Barcelona-asymptomatic intracranial atherosclerosis (AsIA) Study: prevalence and risk factors. *Atherosclerosis* 2012; 221: 221-225.

78. Del Brutto OH, Mera RM, Lama J, et al. Intracranial arterial stenosis in Ecuadorian Natives/Mestizos. A population-based Study in older adults (The Atahualpa Project). *Arch Gerontol Geriatr* 2015; 61: 480-483.
79. Del Brutto VJ, Ortiz JG, Biller J. Intracranial arterial dolichoectasia. *Front Neurol* 2017, in press.
80. Pico F, Labreuche J, Touboul PJ, et al. Intracranial arterial dolichoectasia and its relation with atherosclerosis and stroke subtype. *Neurology* 2003; 61: 1736-1742.
81. Pico F, Labreuche J, Touboul PJ, et al. Intracranial arterial dolichoectasia and small vessel disease in stroke patients. *Ann Neurol* 2005; 57: 472-479.
82. Gutierrez J, Sacco RL, Wright CB. Dolichoectasia—an evolving arterial disease. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 41-50.
83. Gutierrez J. Dolichoectasia and the risk of stroke and vascular disease: a critical appraisal. *Curr Cardiol Rep* 2014; 16: 525.
84. Smoker WRK, Price MJ, Keyes WD, et al. High-resolution computed tomography of the basilar artery: 1. Normal size and position. *Am J Neuroradiol* 1986; 7: 55-60.
85. Ursino M, Giannessi M. A model of cerebrovascular reactivity including the circle of Willis and cortical anastomoses. *Ann Biomed Eng* 2010; 38: 955-974.
86. Gutierrez J, Sultan S, Bagci A, et al: Circle of Willis configuration as a determinant of intracranial dolichoectasia. *Cerebrovasc Dis* 2013; 36: 446-453.
87. Tanaka M, Sakaguchi M, Miwa K, et al: Basilar artery diameter is an independent predictor of incident cardiovascular events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 2240-2244.
88. Horikoshi T, Akiyama I, Yamagata Z, et al. Magnetic resonance angiographic evidence of sex-linked variations in the circle of Willis and the occurrence of cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 2002; 96: 697-703.