

# Función cognitiva en adultos mayores con y sin dedos de Dawson relacionados con enfermedad de pequeño vaso cerebral

## *Cognitive performance in older adults with and without Dawson's fingers-related cerebral small vessel disease*

Dr. Oscar H. Del Brutto,<sup>1</sup> Dr. Robertino M. Mera,<sup>2</sup> Dra. Patricia Silva,<sup>3</sup> Dr. Aldo F. Costa<sup>4</sup>

### Resumen

**Antecedentes/objetivo:** Los dedos de Dawson, tradicionalmente asociados con esclerosis múltiple, han sido – además – recientemente vinculados con hiperintensidades de sustancia blanca causadas por enfermedad de pequeño vaso cerebral. En este contexto, dichas lesiones corresponderían a daño venular, podrían representar estadios avanzados de enfermedad de pequeño vaso y estarían teóricamente asociados con deterioro cognitivo. En el presente estudio se intentó determinar si los dedos de Dawson se asociaron con un peor desempeño cognitivo en adultos mayores.

**Métodos:** Estudio poblacional realizado en personas de 60 años o más, residentes de tres poblados del litoral Ecuatoriano (Atahualpa, El Tambo y Prosperidad). De un total de 712 adultos mayores identificados mediante censos puerta-a-puerta, 590 fueron sometidos a IRM cerebral y de éstos, a 575 también se les realizó valoración cognitiva mediante la prueba de Montreal (MoCA). Se seleccionaron los 157 individuos con hiperintensidades de sustancia blanca de moderada a severa y se determinó la presencia de dedos de Dawson en dichos sujetos. La asociación independiente entre dedos de Dawson y desempeño cognitivo (como variable dependiente) fue evaluada mediante un modelo de regresión lineal ajustado por factores demográficos y de riesgo cardiovascular, así como por los demás biomarcadores de enfermedad de pequeño vaso cerebral.

**Resultados:** De los 157 individuos con hiperintensidades de sustancia blanca de moderada a severa, 17 (11%) presentaron dedos de Dawson en IRM. La puntuación promedio en el MoCA fue de  $14.5 \pm 6.4$  en sujetos con dedos de Dawson y de  $17.3 \pm 6.2$  en aquellos sin este biomarcador de neuroimagen. La asociación entre dedos de Dawson y puntaje en el MoCA fue marginal en el modelo univariado ( $p=0.082$ ), mientras que dicha asociación se diluyó completamente luego de ajustar por las covariables de interés ( $\beta$ : -0.31; 95% I.C.: -3.23 – 2.60;  $p=0.833$ ). El 83.5% del efecto de los dedos de Dawson en el desempeño cognitivo estuvo mediado por la edad.

**Conclusión:** Los dedos de Dawson no se asocian independientemente con el desempeño cognitivo en individuos con enfermedad de pequeño vaso. La mayor parte de esta asociación se encuentra mediada por la edad.

**Palabras clave:** Dedos de Dawson, enfermedad de pequeño vaso cerebral, hiperintensidades de sustancia blanca, prueba cognitiva de Montreal, adultos mayores

### Abstract

**Background/objective:** Dawson's fingers have been traditionally associated with multiple sclerosis. However, this imaging biomarker has also been linked to white matter hyperintensities related to cerebral small vessel disease. In the latter, Dawson's fingers could represent damage of small venules in subjects with severe small vessel disease and could theoretically be associated with cognitive decline. In this study, we aimed to assess the association between Dawson's fingers and cognitive performance in a population of older adults.

**Methods:** Population-based study conducted in individuals aged 60 years or older, residing in three rural villages of coastal Ecuador (Atahualpa, El Tambo and Prosperidad). Of 712 older adults identified by means of a door-to-door survey, 590 underwent a brain MRI. Of them, 575 also had the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). We selected the 157 individuals with moderate-to-severe white matter hyperintensities to assess the presence of Dawson's fingers. The independent association between Dawson's fingers and cognitive performance (as the dependent variable) was assessed by means of a linear regression model, after adjusting for demographics, cardiovascular risk factors, and the other biomarkers of cerebral small vessel disease.

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad Espíritu Santo – Ecuador, Samborondón, Ecuador.

<sup>2</sup>Departamento de Epidemiología, Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA, EEUU.

<sup>3</sup>Grupo Radiológico, Atlanta, GA, EEUU.

<sup>4</sup>Departamento de Neurología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

Correspondencia:

Oscar H. Del Brutto, MD.

Centro de Investigación, Universidad Espíritu Santo – Ecuador, Km 2.5 vía Puntilla-Samborondón, Samborondón, Ecuador.

E-mail: oscardelbrutto@hotmail.com

**Results:** Of 157 individuals with moderate-to-severe White matter hyperintensities, 17 (11%) had Dawson's fingers on MRI. The mean MoCA score in subjects with Dawson's fingers was  $14.5 \pm 6.4$  points and that of those without this neuroimaging biomarker was  $17.3 \pm 6.2$  points. The association between Dawson's fingers and the MoCA score was marginal in univariate models ( $p=0.082$ ), but it completely vanished in a multivariate linear regression model adjusted for relevant covariates ( $\beta: -0.31$ ; 95% C.I.:  $-3.23 - 2.60$ ;  $p=0.833$ ). A mediation model disclosed that 83.5% of the effect of Dawson's finger on cognitive performance was mediated by age.

**Conclusion:** Dawson's fingers are not independently associated with cognitive performance in individuals with cerebral small vessel disease. Most of the effect of this association is mediated by age.

**Keywords:** Dawson's fingers, cerebral small vessel disease, white matter hyperintensities, Montreal Cognitive Assessment, older adults.

## Introducción

Los dedos de Dawson son placas desmielinizantes periventriculares que probablemente representan inflamación perivenular y se observan a lo largo del eje de las venas medulares profundas, perpendiculares a la superficie de los ventrículos laterales.<sup>1</sup> Aunque los dedos de Dawson se consideran un biomarcador relativamente específico de esclerosis múltiple,<sup>2</sup> estudios recientes han demostrado su presencia en sujetos con enfermedad de sustancia blanca relacionada con enfermedad de pequeño vaso cerebral.<sup>3,4</sup> La presencia de dedos de Dawson, en el contexto de enfermedad de pequeño vaso cerebral, es explicable debido al daño concomitante de las venas medulares.<sup>5</sup> En vista que estas vénulas teóricamente se afectan en estadios más avanzados de esta enfermedad, es factible suponer que los individuos con dedos de Dawson tendrían una función cognitiva inferior a la de aquellos sin este biomarcador de neuroimagen. Utilizando una cohorte de adultos mayores que viven en un entorno donde la esclerosis múltiple es extremadamente rara debido a su proximidad con la línea Ecuatorial,<sup>6</sup> el objetivo del presente trabajo fue comparar la función cognitiva de pacientes con y sin dedos de Dawson relacionados con enfermedad de pequeño vaso cerebral.

## Métodos

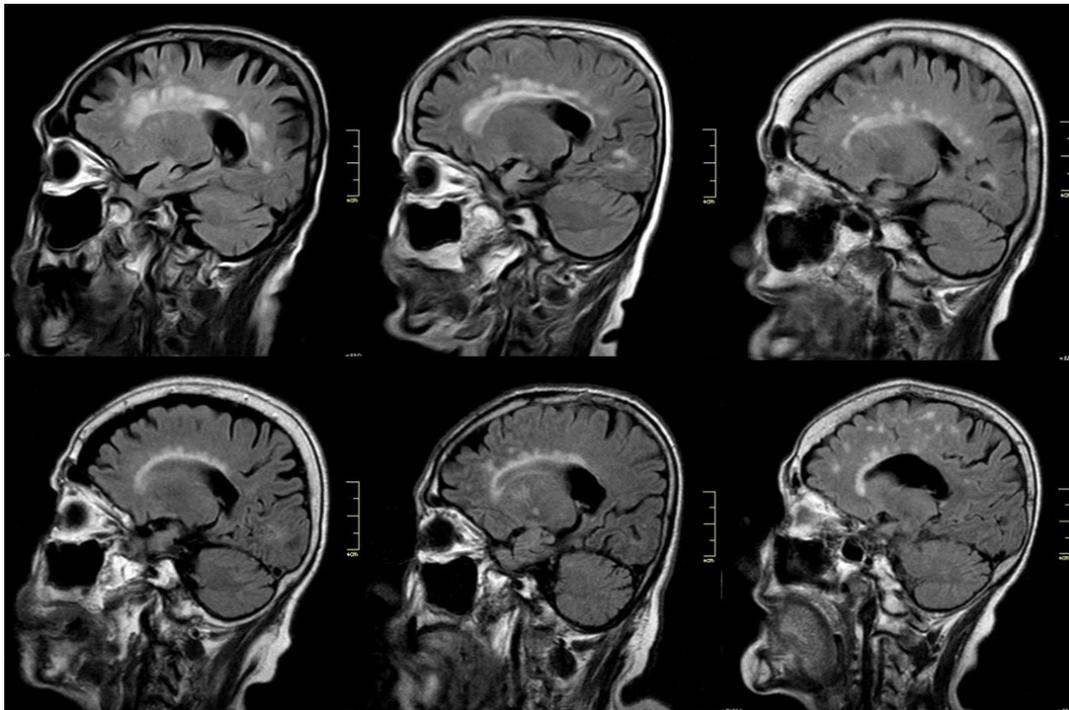
**Población estudiada:** El estudio se realizó en tres poblados rurales de la Costa Ecuatoriana (Atahualpa, El Tambo y Prosperidad), que forman parte del estudio prospectivo denominado "estudio de los tres pueblos".<sup>7</sup> Los habitantes de estos poblados son nativos Ecuatorianos (Amerindios) con muy poca evidencia fenotípica de mestizaje. Como se ha detallado en estudios previos, el estilo de vida, la situación socioeconómica y los factores de riesgo cardiovascular son similares entre sus habitantes.<sup>8</sup>

**Diseño del estudio:** Los habitantes de 60 años o más que residían en los pueblos previamente mencionados fueron identificados mediante encuestas puerta-a-puerta e invitados a someterse a una imagen por resonancia magnética (IRM) de cerebro. Además, los individuos fueron sometidos a una valoración de sus funciones mentales mediante la prueba cognitiva de Montreal (MoCA, por sus

siglas en idioma inglés "Montreal Cognitive Assessment"). Aquellas personas que firmaron un consentimiento informado y no presentaban contraindicaciones para la práctica de IRM o del MoCA, fueron enroladas. Los factores demográficos y de riesgo cardiovascular se recabaron en el momento del enrolamiento. Durante la encuesta, médicos rurales identificaron a las personas con anomalías en el examen neurológico, los que fueron remitidos a los neurólogos del estudio para su confirmación. Se revisaron imágenes correspondientes a individuos con hiperintensidades de sustancia blanca de moderada a severa, para determinar la presencia de dedos de Dawson. El protocolo del estudio y el consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de Ética del Hospital Clínica Kennedy de Guayaquil. La información agregada que soporta los datos del presente estudio se encuentra disponible luego de una petición razonable al autor principal (O.H.D.).

**Estudios de neuroimagen:** Las IRM se realizaron con un resonador Philips Intera 1.5T (Philips Medical Systems, Eindhoven, Holanda), e incluyeron secuencias bidimensionales potenciadas en T1, en recuperación de inversión atenuada por fluido (FLAIR, por sus siglas en idioma inglés "Fluid-Attenuated Inversion Recovery"), en T2 y en eco-gradiente en el plano axial, así como secuencias potenciadas en T1 y FLAIR orientadas en el plano sagital. Las lecturas de IRM (ver Figura 1) se centraron en hiperintensidades de sustancia blanca de presunto origen vascular, microsangrados cerebrales profundos, lagunas de presunto origen vascular y >10 espacios perivasculares en ganglios basales agrandados, siguiendo los estándares recomendados para la investigación de enfermedad de pequeño vaso.<sup>9</sup> En particular, hiperintensidades de sustancia blanca se definieron como lesiones hiperintensas en las imágenes ponderadas en T2 que permanecían brillantes en FLAIR (sin cavitación) y clasificadas en ausentes, leves, moderadas y severas, según la escala modificada de Fazekas.<sup>10</sup> Para el propósito del presente estudio, estas dos últimas categorías fueron evaluadas en conjunto por considerárselas reflejo de un daño considerable de sustancia blanca subcortical. Las IRMs fueron leídas de manera independiente por dos neurólogos ciegos a la información clínica.

**Imagen 1:** Secuencias sagitales de imagen de resonancia magnética potenciadas en recuperación de inversión atenuada por fluido (TR 9000, TE 120, TI 2500) de seis individuos distintos incluidos en el presente trabajo, que muestran los característicos dedos de Dawson, perpendiculares a la superficie de los ventrículos laterales.



Los coeficientes Kappa para la concordancia entre evaluadores fueron 0,93 para hiperintensidades de sustancia blanca, 0,82 para microsangrados cerebrales profundos, 0,88 para lagunas de presunto origen vascular y 0,84 para la presencia de >10 espacios perivasculares en ganglios basales agrandados. Las discrepancias se resolvieron por consenso.

*Valoración Cognitiva de Montreal:* Los MoCA fueron tomados por un médico previamente capacitado en la aplicación de este test, siguiendo estándares descritos previamente en la población estudiada.<sup>11</sup> El MoCA (www.mocatest.org, © Z. Nasreddine MD, versión 07 de noviembre de 2004) evalúa diferentes dominios cognitivos, incluidos visoespacial-ejecutivo, denominación, atención y cálculo, lenguaje, abstracción verbal, recuerdo retrasado y orientación. La puntuación máxima del MoCA es de 30 puntos (se otorga un punto adicional a las personas con  $\leq 12$  años de educación).<sup>12</sup> No se utilizó una puntuación de corte para definir deterioro cognitivo debido a la escasa validez de los puntos de corte establecidos en poblaciones con escasa educación.<sup>13</sup> Todos los hombres fueron sometidos a un test de alcoholemia antes de realizárseles el MoCA, para asegurar una lectura de contenido de alcohol en sangre de 0.0%. Se pidió a los que resultaron positivos que permanecieran sobrios y se les invitó nuevamente después de 72 horas. Las mujeres no se sometieron al test de alcoholemia porque su ingesta de alcohol es prácticamente nula.<sup>14</sup>

*Covariables investigadas:* Para la construcción de modelos multivariados, se evaluaron covariables que han demostrado estar relacionadas con la presencia de dedos de Dawson y función cognitiva en la población estudiada.<sup>4</sup> Los datos demográficos se recopilieron mediante entrevistas personales. Los factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, índice de masa corporal, actividad física, dieta, presión arterial, glucosa en ayunas y niveles sanguíneos de colesterol total) se determinaron según los criterios propuestos por la American Heart Association.<sup>15</sup> Se designó tabaquismo positivo si el sujeto era un fumador actual, un índice de masa corporal aumentado si ésta fue  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, una pobre actividad física si no había historia de actividad moderada o vigorosa, una dieta pobre si el individuo tenía 0-1 componente de la dieta saludable de la AHA, una presión arterial elevada si esta era  $\geq 140/90$  mmHg, una glucosa en ayunas elevada si era  $\geq 126$  mg/dL y niveles altos de colesterol total si eran  $\geq 240$  mg/dL.<sup>15</sup> De igual manera, los otros biomarcadores de enfermedad de pequeño vaso se utilizaron como covariables en vista de la estrecha relación entre dichos biomarcadores y la presencia de hiperintensidades de sustancia blanca.

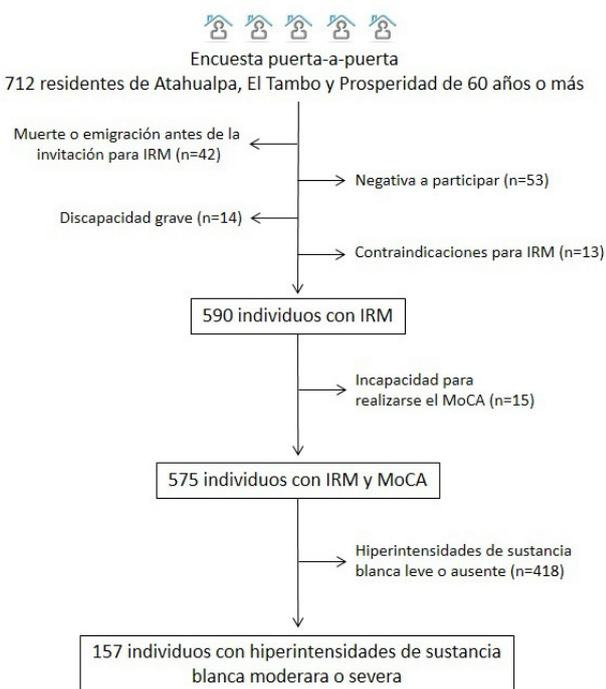
*Análisis estadístico:* Los análisis de datos se llevaron a cabo utilizando el paquete estadístico STATA, versión 16 (College Station, TX, EE.UU.). En los análisis univariados, las variables continuas se compararon mediante modelos

lineales y las variables categóricas fueron analizadas mediante la prueba  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher, según correspondía. Se construyó un modelo de regresión lineal para evaluar si la presencia de dedos de Dawson se asoció con un peor desempeño cognitivo en el MoCA (variable dependiente), luego de ajustar por todas las covariables de interés. En vista de la potencial influencia de la edad en dicha asociación, se construyó un modelo de mediación para evaluar el efecto mediador de la edad en la asociación entre dedos de Dawson y desempeño cognitivo.

## Resultados

De un total de 712 personas de 60 años o más que vivían en los tres pueblos arriba mencionados y que fueron identificadas durante las encuestas puerta-a-puerta, 590 (83%) se sometieron a IRM. Las razones para no realizarse IRM incluyeron la negativa a participar en el estudio (n=53), discapacidad grave (n=14), claustrofobia (n=12) y la implantación de un marcapasos permanente (n=1). Cuarenta y dos personas murieron o emigraron entre el enroamiento y la invitación para realizarse IRM. Además, 15 individuos con IRM no pudieron realizarse el MoCA por varias razones, incluyendo afasia, sordera o ceguera. De los 475 individuos restantes, 418 tuvieron hiperintensidades de sustancia blanca ausentes o leves y no fueron considerados. La Figura 2 detalla las razones de exclusión en cada una de las etapas del estudio.

**Imagen 2:** Diagrama de flujo que muestra las razones de exclusión en cada una de las etapas del enroamiento.



Los 157 participantes en este estudio – todos con hiperintensidades de sustancia blanca moderada a severa – tuvieron una edad promedio de  $72.9 \pm 9.3$  años al momento de la IRM, 88 (56%) fueron mujeres, 7 (4%) eran fumadores, 43 (27%) tuvieron un índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, 28 (18%) refirieron pobre actividad física, 22 (14%) una dieta pobre, 82 (52%) tuvieron presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg, 48 (31%) niveles de glucosa en ayuna  $\geq 126$  mg/dL y 21 (13%) niveles sanguíneos de colesterol total  $\geq 240$  mg/dL. Veintiocho (18%) tuvieron microsangrados cerebrales profundos, 32 (20%) lagunas de presunto origen vascular, y 97 (62%) presentaron  $>10$  espacios perivasculares en ganglios basales agrandados. Un total de 17 (11%) participantes presentaron dedos de Dawson en IRM. El promedio en el MoCA fue de  $17 \pm 6.3$  puntos, observándose una distribución normal (mediana: 17 puntos). Ninguno de los sujetos enrolados en este estudio presentaban manifestaciones clínicas sugestivas de esclerosis múltiple.

La Tabla 1 detalla las características de los participantes de acuerdo con la ausencia o presencia de dedos de Dawson. En los análisis univariados se notó una tendencia no significativa de las personas con dedos de Dawson de tener un peor desempeño cognitivo ( $p=0.082$ ). En estos

**Tabla 1:** Características of 157 individuos de 60 años o más de acuerdo con la presencia de dedos de Dawson (análisis univariados).

Variable	Dedos de Dawson ausentes (n=140)	Dedos de Dawson presentes (n=17)	Valor de p
Edad en años, promedio $\pm$ DE.	72.1 $\pm$ 9.2	79.3 $\pm$ 7	0.002*
Sexo femenino, n (%)	78 (56)	10 (59)	0.807
Fumador, n (%)	6 (4)	1 (6)	0.559
Índice de masa corporal $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> , n (%)	40 (29)	3 (18)	0.405
Pobre actividad física, n (%)	26 (19)	2 (12)	0.739
Dieta pobre, n (%)	20 (14)	2 (12)	0.777
Presión arterial $\geq 140/90$ mmHg, n (%)	72 (51)	10 (59)	0.564
Glucosa en ayunas $\geq 126$ mg/dL, n (%)	42 (30)	6 (35)	0.654
Colesterol total $\geq 240$ mg/dL, n (%)	21 (15)	0	0.594
Microhemorragias cerebrales profundas, n (%)	24 (17)	4 (24)	0.508
Lagunas de presunto origen vascular, n (%)	27 (19)	5 (29)	0.328
$>10$ espacios perivasculares agrandados, n (%)	84 (60)	13 (76)	0.290
Puntos en el MoCA, promedio $\pm$ DE	17.3 $\pm$ 6.2	14.5 $\pm$ 6.4	0.082

\* Resultado estadísticamente significativo

análisis, la edad fue la única covariable que alcanzó significancia entre los dos grupos, siendo las personas con dedos de Dawson más añosas que aquellas sin dicho biomarcador ( $p=0.002$ ).

Un modelo de regresión lineal, ajustado por todas las covariables previamente mencionadas, demostró ausencia de significancia en la asociación entre dedos de Dawson y función cognitiva ( $\beta$ : -0.31; 95% I.C.: -3.23 – 2.60;  $p=0.833$ ). En dicho modelo, las únicas covariables que alcanzaron significancia estadística fueron la edad y la presencia de pobre actividad física (Tabla 2). Un análisis de mediación demostró que el 83.5% del efecto de los dedos de Dawson en el MoCA estuvo mediado por la edad (Tabla 3).

**Tabla 2:** Regresión lineal multivariada, mostrando la ausencia de asociación independiente entre los dedos de Dawson y el desempeño cognitivo (como variable dependiente) en adultos mayores.

Valoración cognitiva de Montreal	Coefficiente $\beta$	95% intervalo de confianza	Valor de p
Dedos de Dawson	-0.31	-3.22 – 2.60	0.833
Edad	-0.31	-0.42 – -0.21	<0.001*
Sexo femenino	-0.79	-2.67 – 1.10	0.412
Fumador	0.95	-3.47 – 5.37	0.672
Índice de masa corporal $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	0.91	-1.08 – 2.91	0.367
Pobre actividad física	-2.59	-5.06 – -0.13	0.039*
Dieta pobre	-0.73	-3.28 – 1.83	0.574
Presión arterial $\geq 140/90$ mmHg	-0.41	-2.21 – 1.39	0.653
Glucosa en ayunas $\geq 126$ mg/dL	1.05	-0.84 – 2.94	0.275
Colesterol total $\geq 240$ mg/dL	0.76	-1.89 – 3.40	0.572
Microhemorragias cerebrales profundas	-2.18	-4.72 – 0.36	0.092
Lagunas de presunto origen vascular	-0.84	-3.34 – 1.67	0.509
>10 espacios perivasculares agrandados	-0.09	-1.98 – 1.81	0.926

\* Resultado estadísticamente significativo

**Tabla 3:** Análisis de mediación, mostrando la importancia de la edad en la asociación entre la presencia de dedos de Dawson y el desempeño cognitivo en adultos mayores.

Efecto de la edad	Promedio	95% intervalo de confianza
Efecto de mediación promedio	-2.46	-4.42 – -0.82
Efecto directo	-0.26	-2.88 – 2.48
Efecto total	-2.71	-5.77 – 0.39
Porcentaje del efecto total mediado por edad	0.835	-9.04 – 6.85

## Discusión

El presente estudio, realizados en adultos añosos residentes de poblaciones vecinas del área rural del litoral Ecuatoriano, demostró que la asociación entre dedos de Dawson y el desempeño cognitivo estuvo principalmente mediada por la edad. Estos resultados van acorde al hecho que la enfermedad de sustancia blanca de origen vascular progresa con la edad, observándose daño venular en estadios avanzados.<sup>5</sup> De igual manera, la edad es un factor determinante para el declinar cognitivo, explicando el importante efecto mediador de la edad en dicha asociación.

Luego de una búsqueda en la bases de datos de PubMed y Scopus, solamente encontramos dos artículos que hacen referencia a la presencia de dedos de Dawson en sujetos con enfermedad de pequeño vaso cerebral.<sup>3,4</sup> Uno de estos, publicado justamente en la población estudiada para el presente trabajo, no consideró el desempeño cognitivo como variable de ajuste, pero si mostró que la edad avanzada fue el único factor asociado con la presencia de dedos de Dawson.<sup>4</sup> En el otro estudio (originario en China), si se consideró la función cognitiva como variable de ajuste y los resultados revelaron que los individuos con dedos de Dawson presentaron un peor desempeño cognitivo que aquellos sin dedos de Dawson.<sup>3</sup> Dicho estudio fue llevado a cabo en pacientes ingresados en un hospital por manifestaciones clínicas relacionadas con enfermedad de pequeño vaso, lo cual puede explicar la diferencia de esos resultados con los del presente estudio que incluyó individuos tomados de la comunidad, la mayoría de ellos asintomáticos. Estas diferencias también explicarían el porcentaje de dedos de Dawson en los sujetos enrolados (11% en el presente estudio versus 31% en el publicado desde China).

El presente estudio tiene limitaciones. No se evaluaron biomarcadores de esclerosis múltiple en líquido cefalorraquídeo y es teóricamente posible que algunos participantes tuvieran esta enfermedad desmielinizante, la cual puede coexistir con enfermedad de pequeño vaso.<sup>16</sup> Sin embargo, como se mencionó previamente, ninguno de ellos tuvo manifestaciones clínicas u otros hallazgos de IRM sugestivos de esclerosis múltiple. Otra condición es el diseño de corte transversal del estudio, lo cual impidió la evaluación de brotes clínicos de esclerosis múltiple o la progresión del daño subcortical difuso en el espacio y el tiempo. Sin embargo, la enfermedad de sustancia blanca relacionada con enfermedad de pequeño vaso también progresa con el tiempo, por lo que esta característica no es relevante para el diagnóstico diferencial. Por otro lado, el diseño poblacional del estudio junto con la evaluación sistemática de hiperintensidades de sustancia blanca, defienden la solidez de nuestros hallazgos.

Se recomienda la práctica de estudios longitudinales (de cohorte prospectivos) en esta o en otras poblaciones, que permitan valorar el desempeño cognitivo en individuos con dedos de Dawson con el pasar del tiempo.

En dichos estudios se podrá evaluar con precisión si la función cognitiva se altera por la presencia de dedos de Dawson o simplemente es un efecto coincidental de la edad avanzada.

### Referencias

1. Taoka T, Fukusumi A, Miyasaka T, Kawai H, Nakane T, Kichikawa K, et al. Structure of the medullary veins of the cerebral hemisphere and related disorders. *Radiographics* 2017; 37: 281-797. <https://doi.org/10.1148/rg.2017160061>.
2. Geraldès R, Ciccarelli O, Barkhof F, De Stefano N, Enzinger C, Filipi M, et al. The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. *Nat Rev Neurol* 2018; 14: 199-213. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2018.14>.
3. Lv A, Zhang Z, Fu Y, Yan Y, Yang L, Zhu W. Dawson's fingers in cerebral small vessel disease. *Front Neurol* 2020; 11: 669. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00669>.
4. Del Brutto OH, Mera RM, Costa AF, Silva P, Del Brutto VJ. Dawson fingers in older adults with cerebral small vessel disease: a population study. *Eur Neurol* 2020; 83: 421-425. <https://doi.org/10.1159/000510076>.
5. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol* 2019; 18: 684-696. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30079-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30079-1).
6. Abad P, Pérez M, Castro E, Alarcón T, Santibáñez R, Díaz E. Prevalencia de esclerosis múltiple en Ecuador. *Neurología* 2010; 25: 309-313. PMID: 20643041. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2009.12.005>
7. Del Brutto OH, Mera RM, Del Brutto VJ, Costa AF, Recalde BY. Cerebrovascular correlates of dementia in community-dwelling older adults living in rural communities – The Three Villages Study. Rationale and protocol of a population-based prospective cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29: 104656. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104656>.
8. Del Brutto OH, Mera RM, Peralta LD, Hill JP, Generale LM, Torpey AP, et al. Cardiovascular health status among community-dwelling Ecuadorian natives living in neighboring rural communities: the Three Villages Study. *J Community Health* 2020; 45: 154-160. <https://doi.org/10.1007/s10900-019-00728-4>.
9. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12: 822-838. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8).
10. Pantoni L, Basile AM, Pracucci G, Asplund K, Bogousslavsky J, Chabriat H, 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. <https://doi.org/10.1159/000081050>.
11. Del Brutto OH, Mera RM, Del Brutto VJ, Zambrano M, Wright CB, Rundek T. Clinical and neuroimaging risk factors for cognitive decline in community-dwelling older adults living in rural Ecuador. A population-based prospective cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2019; 34: 447-452. <https://doi.org/10.1002/gps.5037>.
12. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 695-699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.
13. Gómez F, Zunzunegui M, Lord C, Alvarado B, García A. Applicability of the MoCA-S test in populations with little education in Colombia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28: 813-820. <https://doi.org/10.1002/gps.3885>.
14. Del Brutto OH, Mera RM, Sullivan LJ, Zambrano M, King NR. Population-based study of alcoholic cerebellar degeneration: The Atahualpa Project. *J Neurol Sci* 2016; 367: 356-360. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.06.051>.
15. Lloyd-Jones D, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al. American Heart Association strategic planning task force and statistics committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion. The American Heart Association's strategic impact goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010; 121: 586-613. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703>.
16. Geraldès R, Esiri MM, DeLuca GC, Palace J. Age-related small vessel disease: a potential contributor to neurodegeneration in multiple sclerosis. *Brain Pathol* 2017; 27: 707-722. <https://doi.org/10.1111/bpa.12460>

*Institución Auspiciante: Universidad Espíritu Santo – Ecuador*