

¹Departamento de Neurología,
Facultad de Medicina. Pontificia
Universidad Católica de Chile.
Santiago, Chile.

Sin apoyo financiero.

Recibido el 29 de noviembre de
2019, aceptado el 8 de junio de
2020.

Correspondencia a:
Dr. Jorge Tapia
Departamento de Neurología
Diagonal Paraguay 362, 5° piso.
Santiago, Chile.
jftapia@med.puc.cl

Hemorragia encefálica por angiopatía amiloidea

JORGE TAPIA¹

Amyloid angiopathy brain hemorrhage

Amyloid angiopathy (AA) is a selective deposition of amyloid in the walls of the brain vessels. It is a form of sporadic and localized amyloidosis, constituted by the Aβ4 protein, the same of Alzheimer's disease senile plaques. The most consistent clinical effect of AA is spontaneous brain hemorrhage (BH). It is the second most common cause of BH after arterial hypertension (HT). Other clinical manifestations are cognitive impairment and transient focal neurological episodes. AA BH is characteristically localized in the cerebral cortex and subcortical white matter (lobar hemorrhage), consistent with the preferential deposit of amyloid in the walls of leptomeningeal and intracortical small cerebral vessels. Other types of AA hemorrhagic complications are microbleeds (MB), cerebral convexity subarachnoid hemorrhage (cSAH) and superficial hemosiderosis (cSS). The diagnosis of AA BH is based on the Boston criteria. Using these criteria, several non-hemorrhagic biomarkers of AA have been identified that can be useful in its diagnosis. The principal AA BH risk factor is age, followed by cSS, MB, Apolipoprotein E gen ε2 and ε4 alleles, HT and the use of antithrombotics. This condition has a high recurrence rate that shares the same risk factors. There is no specific treatment for AA BH. It has a better prognosis than HT BH during the acute period, but worse on the long term, due to its high recurrence rate and cognitive impairment.

(Rev Med Chile 2021; 149: 76-87)

Key words: Cerebral Amyloid Angiopathy; Cerebral Hemorrhage; Stroke; Cerebral Small Vessel Diseases.

El accidente vascular encefálico (AVE) ha pasado a ser la primera causa de muerte en Chile¹. En series internacionales, aproximadamente, 80% de los AVE son isquémicos y 20% hemorrágicos, 15% hemorragias intraparenquimatosas o encefálica (HE), 5% hemorragias subaracnoideas (HSA)². En Chile, el porcentaje de HE es mayor, 28 a 35% en series hospitalarias³ y 25,6% en un estudio poblacional⁴.

En las últimas décadas ha ocurrido un importante avance en el tratamiento de los AVE isquémicos y HSA, pero no en el de la HE, cuya mortalidad es aproximadamente 40% mayor que el AVE isquémico⁵ y es el único subtipo de AVE no incluido en las patologías con garantía explícita de salud (GES).

Sobre 80% de las HE son primarias y su causa más frecuente es la hipertensión arterial (HTA), seguida de la angiopatía amiloidea (AA)⁶. En los últimos años ha ocurrido un gran avance en el conocimiento de la HE por AA, lo que motiva la presente revisión.

Amiloidosis encefálica

Es una forma localizada de amiloidosis que afecta exclusivamente al encéfalo, siendo excepcional su compromiso en casos de amiloidosis generalizada⁷. La gran mayoría es esporádica, siendo muy infrecuentes las formas hereditarias. El amiloide se deposita en el encéfalo de dos for-

mas: en el parénquima, como placas seniles y en la pared de los vasos, lo que constituye la angiopatía amiloidea⁷ (Figura 1). La proteína que compone el amiloide encefálico es mayoritariamente la $A\beta_4$. En esta revisión se utilizará el término angiopatía amiloidea como equivalente a AA esporádica por $A\beta_4$.

En numerosas entidades clínicas se puede encontrar una AA, siendo la más destacada la HE primaria por AA⁷. El 85% de los casos de enfermedad de Alzheimer (EA) tiene AA, pero solo en el 25% es grave⁸. La AA fue descrita por W. Scholz en 1938⁹, pero solo en la década 1980-89 se la reconoce como causa de HE. La Tabla 1 muestra la escala de gravedad del depósito amiloide en la AA¹⁰. En un estudio de 153 encéfalos con AA, solo aquellos con HE tenían una AA grado IV, y todos ellos un grado III, mientras que en los sin HE, ninguno tenía un grado IV y solo 8% tenían un grado III¹⁰. Así, en otro estudio, la especificidad diagnóstica de la biopsia cortical cerebral para establecer que una HE es por AA es de 99 a 100% para el grado IV, y 93 a 96% para el grado III¹¹.

La proteína $A\beta_4$ es producida en el sistema nervioso central (SNC), principalmente por las neuronas. La Figura 2 muestra su producción,

eliminación y depósito en el SNC. El depósito de amiloide en la AA es segmentario en las arterias de mediano y pequeño calibre, de preferencia leptomeníngas y corteza cerebral, rara vez del cerebelo y excepcionalmente en los núcleos grises centrales y troncoencéfalo, sin comprometer los vasos de la sustancia blanca¹¹. Por esto, cuando se opera una HE lobular cerebral, se deben tomar muestras de leptomeninges y corteza cerebral, y hacer cortes seriados del tejido.

La AA puede producir un espectro de lesiones encefálicas (Tabla 2, Figura 3)^{8,12}.

Hemorragia encefálica por AA

Es la complicación más frecuente y conocida de la AA¹². De las HE espontáneas, 56 a 81% son por HTA¹³, y en el resto, la causa más frecuente es la AA, llegando a 34% en series de adultos mayores^{7,13,14}. Su localización preferente son los lóbulos de los hemisferios cerebrales (HE cerebral lobular) (Figura 4). En una serie anatomopatológica de 171 hematomas por AA, 95,8% era lobular cerebral, 3,5% en los núcleos grises centrales, y 1,2% en el

Tabla 1. Escala de Vonsattel de gravedad de angiopatía amiloidea¹⁴

Grado I o leve	Depósito de amiloide en la capa media sin alteración de la estructura de la pared vascular
Grado II o moderada	Reemplazo de la capa media por amiloide
Grado III o grave	Reemplazo de la capa media por amiloide y fragmentación de la pared
Grado IV	Necrosis fibrinoide de la pared con trazas de amiloide

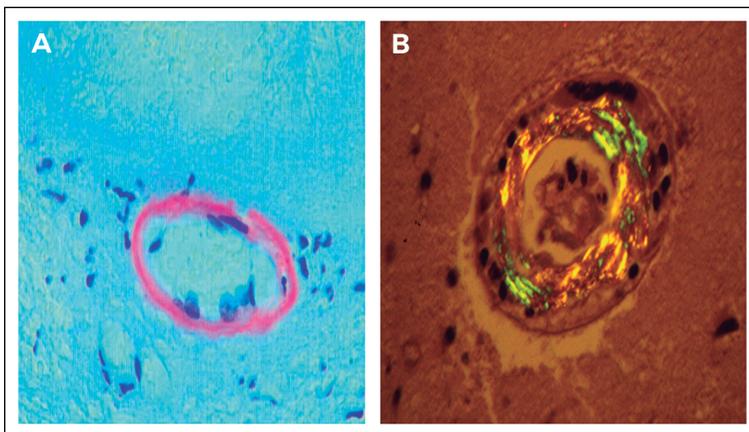


Figura 1. Arteria pequeña de la corteza cerebral con angiopatía amiloidea. **A:** tinción de rojo del Congo tiñe el amiloide de color pardo rojizo (por lo que también se denomina angiopatía congofílica). **B:** tinción rojo del Congo bajo la luz polarizada muestra el característico dicroísmo verde-amarillo del amiloide (colección personal del autor).

cerebelo¹⁵. Si bien su porcentaje es mayor a nivel frontal, en proporción a la superficie cortical cerebral su frecuencia es mayor a nivel occipital, consistente con el mayor depósito de amiloide en los vasos de este lóbulo, y luego, en orden decreciente, temporal, frontal y parietal^{10,12,16}. El 85% de las

hemorragias cerebelosas espontáneas son hipertensivas, y de preferencia de ubicación profunda en los hemisferios cerebelosos (núcleos dentados), mientras de las superficiales, córtico-subcorticales hemisféricas y vermis cerebeloso, un tercio se ha relacionado con AA¹⁷. En estudios de tomografía

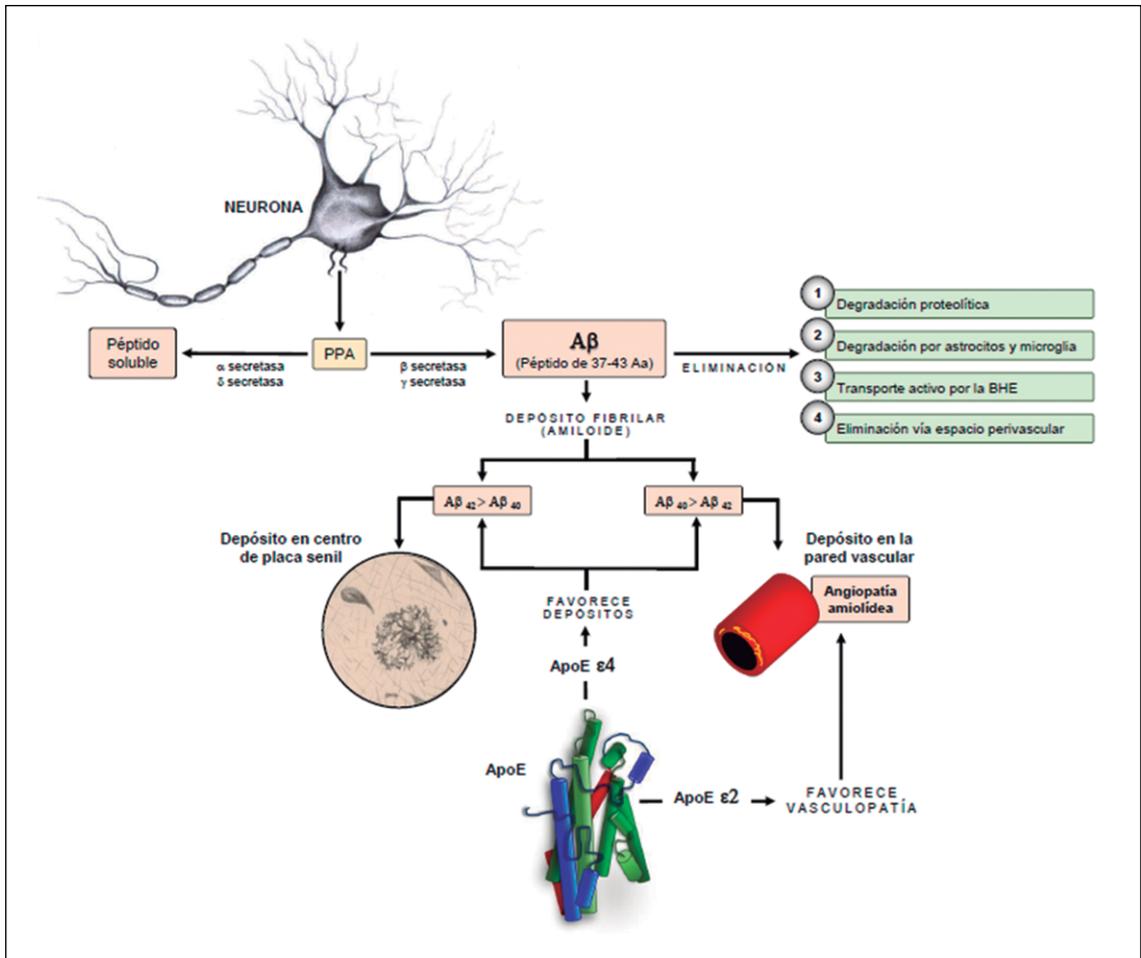


Figura 2. Producción, eliminación y depósito del amiloide $A\beta_4$ en el sistema nervioso central¹⁸. La PPA es una proteína transmembrana que es proteolizada por dos vías: mayoritariamente por clivaje secuencial por la α secretasa y luego la γ secretasa, generando un péptido soluble, y en una mucho menor proporción por clivaje secuencial por la β secretasa y luego la γ secretasa, que la corta a diferentes niveles generando péptidos de 37 a 43 Aa ($A\beta_4$). De ellos, los más frecuentes son los de 40 ($A\beta_{40}$) y 42 ($A\beta_{42}$) aminoácidos. El $A\beta_4$ tiene cuatro vías principales de eliminación: degradación proteolítica, degradación por astrocitos y microglia, eliminación a través de la BHE, y eliminación a través de los espacios perivasculares (Virchow-Robin). Con la edad, aparentemente no por mayor producción, sino por falla en los procesos de eliminación, el $A\beta_4$ se acumula y forma fibrillas insolubles que se depositan como amiloide en el centro de la placa senil y en la pared de los vasos (AA). El $A\beta_{42}$ se deposita principalmente en la placa senil y el $A\beta_{40}$ en la pared de los vasos. La ApoE participa en todo este proceso, y su gen tiene los alelos ϵ_2 , ϵ_3 y ϵ_4 con efecto dosis dependiente en el riesgo de desarrollo y severidad de la AA. El alelo ϵ_4 favorece el depósito de amiloide en los vasos (y también en la placa senil), y el ϵ_2 favorece los cambios vasculopáticos de la AA (grados III y IV), relacionados a la rotura vascular y hemorragia encefálica. PPA: proteína precursora del amiloide; Aa: aminoácido; BHE: barrera hematoencefálica; AA: angiopatía amiloidea; ApoE: apolipoproteína E (Figura cortesía Dra. B. Wipe).

Tabla 2. Espectro de lesiones encefálicas de la angiopatía amiloidea^{8,12}

Hemorragias
Macrohemorragia
Microhemorragia cerebral cortical
Hemorragia subaracnoidea de la convexidad cerebral
Hemosiderosis superficial de la convexidad cerebral
Microinfarto cerebral cortical
Alteraciones de la sustancia blanca hemisférica cerebral
Alteraciones inflamatorias
Infiltrado inflamatorio perivascular
Vasculitis

computada de encéfalo (TC), las HE cerebrales lobulares por AA, por rotura de vasos intracorticales cerebrales y leptomeníngeos, aproximadamente, 90% se abre al espacio subaracnoideo, mientras que las hipertensivas en esta ubicación, por rotura de vasos de la sustancia blanca subcortical, solo en el 40% se abre al espacio subaracnoideo, elemento que es de utilidad para el diagnóstico de la causa de una hemorragia en esta localización (Figura 4)¹⁸. Las HE cerebrales lobulares por AA pueden ser simultáneamente múltiples. Descartado que sean traumáticas o secundarias a trastornos de la coagulación, metástasis, endocarditis infecciosa, trombosis venosa, se debe pensar como causa una AA, especialmente en pacientes mayores de 60 años, ya que las por causa hipertensiva solo muy excepcionalmente son simultáneamente múltiples¹⁹.

Microhemorragia encefálica por angiopatía amiloidea

Corresponden a pequeñas hemorragias intraparenquimatosas que se identifican como focos de hipointensidad de 2 a 10 mm en la secuencia T2 gradiente de la RM (RM T2*)²⁰. La secuencia de susceptibilidad magnética por RM (RM SWI), con cortes finos, permite ver tres veces más microhemorragias (MH), y es la secuencia recomendada por la *American Stroke Association* (ASA) para buscar este tipo de lesión (Figura 5)^{8,21}. Ni la TC, ni la RM sin estas secuencias muestran las MH^{8,21}. Su prevalencia en estudios poblacionales con RM T2* es de 3,1 a 23,5%, correspondiendo los porcentajes más altos a estudios de pacientes de mayor edad y

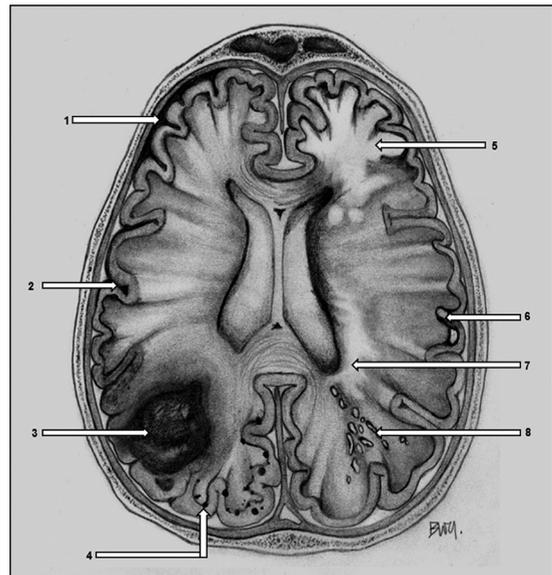


Figura 3. Corte axial hemisferios cerebrales a nivel del centro oval que muestra el espectro de lesiones por angiopatía amiloidea. En el hemisferio a izquierda se muestran las lesiones hemorrágicas: **1:** hemorragia subaracnoidea de la convexidad cerebral; **2:** hemosiderosis superficial de la convexidad cerebral; **3:** macrohemorragia (hematoma lobular); **4:** microhemorragias cerebrales corticales. En el hemisferio a derecha alteraciones no hemorrágicas: **5:** vasculitis (alteración sustancia blanca); **6:** microinfarto cerebral cortical; **7:** focos de alteración de la sustancia blanca hemisférica cerebral; **8:** dilatación de los espacios de Virchow-Robin (ilustración cortesía Dra. Bárbara Wipe).

RM con cortes más finos y técnicas ecoplanares o de tres dimensiones²⁰. Las MH se clasifican según su localización en superficiales, córtico-subcortical en la corteza cerebral y profundas, sustancia blanca profunda de los hemisferios cerebrales, núcleos grises centrales, troncoencéfalo y cerebelo (Figura 5)²⁰. Las estrictamente superficiales, que pueden incluir las cerebelosas, se relacionan con AA, con un valor predictivo positivo en la patología de 87,5%²², mientras las profundas, y mixtas (superficiales y profundas), se relacionan con HTA, sin poder descartar la AA en estas últimas, especialmente cuando la proporción de superficiales es muy superior a las profundas²³. La mayoría de las MH por AA son asintomáticas, pudiendo manifestarse clínicamente como deterioro cognitivo y episodios de alteración neurológica focal transitorios (ENFT)^{20,24}.

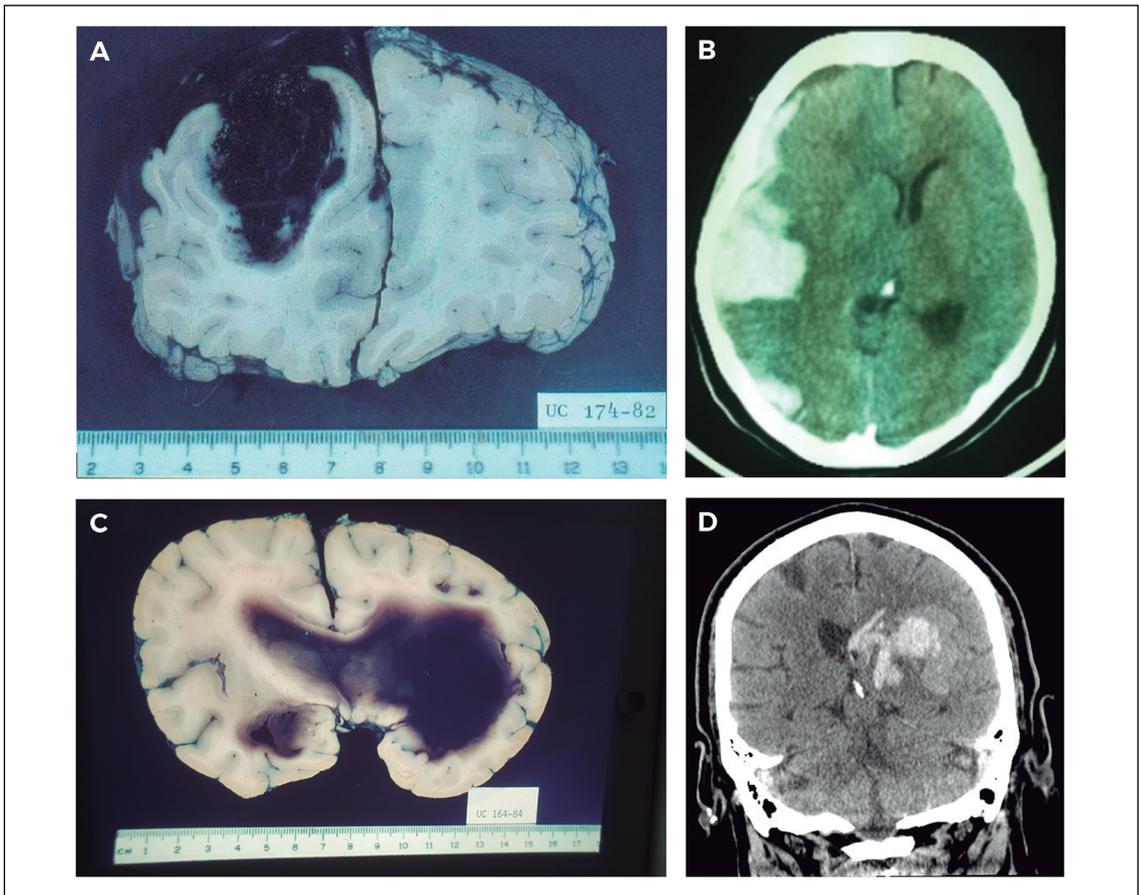


Figura 4. **A:** corte coronal lóbulos frontales por delante del cuerpo calloso que muestra una hemorragia córtico-subcortical amiloidea (hemorragia encefálica lobar o lobular), que se abre al espacio subaracnoideo suprayacente. **B:** corte axial de tomografía computarizada de cerebro que muestra una hemorragia amiloidea frontal lobular abierta al espacio subaracnoideo suprayacente. **C:** Corte coronal lóbulos frontales que muestran una hemorragia hipertensiva putaminal que se extiende hacia arriba y lateral, a la sustancia blanca lobular, que se abre hacia el ventrículo lateral respetando la corteza cerebral, sin abrirse al espacio subaracnoideo. **D:** Corte coronal de tomografía computarizada de cerebro que muestra una hemorragia hipertensiva putaminal con similares características respecto a la fotografía C.

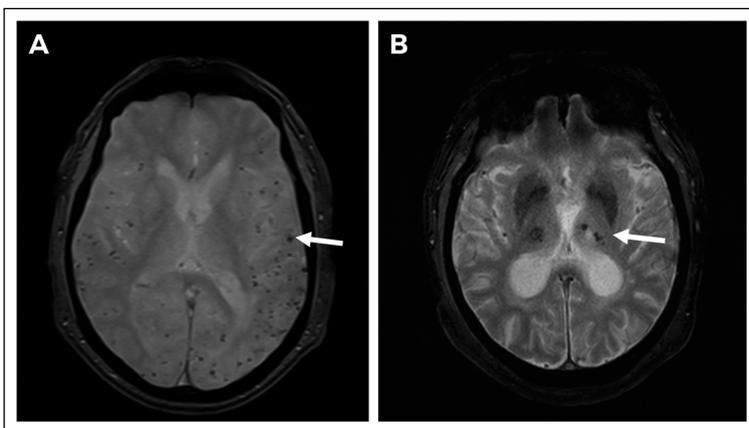


Figura 5. Cortes axiales de resonancia magnética en secuencia de susceptibilidad magnética (RM SWI). **A:** muestra múltiples pequeños focos negros exclusivamente en la corteza cerebral correspondientes a microhemorragias (MH) (flecha) por angiopatía amiloidea. **B:** MH exclusivamente en núcleos grises centrales (tálamos y lenticulares) (flecha) hipertensivas (cortesía Dr. Juan Pablo Cruz).

Hemorragia subaracnoidea espontánea de la convexidad cerebral por angiopatía amiloidea

Corresponde a una HSA de la convexidad de la corteza cerebral (HSAc), sin extensión a la fisura interhemisférica, cisternas silvianas o de la base, ni a los ventrículos, como ocurre en la HSA aneurismática (Figura 6A)²⁵. Se considera secundaria a la rotura de una pequeña arteria leptomenígea por AA. En una serie de 389 casos de HSA espontánea, 29 (7,45%) correspondieron a HSAc. En 10 de ellos, todos mayores de 60 años, el diagnóstico final fue AA²⁵. Su manifestación clínica más frecuente fue como ENFT, siendo infrecuente la cefalea y su recurrencia clínica^{25,26}. En la Tabla 3 se muestran los diagnósticos diferenciales de la HSAc por AA^{25,26}.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de la hemorragia subaracnoidea espontánea de la convexidad cerebral^{25,26}

• Angiopatia amiloidea
• Síndrome de vasoconstricción arterial segmentaria reversible
• Trombosis de vena cortical
• Síndrome de hiperperfusión encefálica
• Coagulopatía
• Consumo de drogas de uso ilícito (cocaína, anfetaminas)
• Vasculitis
• Endocarditis infecciosa
• Fístula dural

Hemosiderosis superficial cortical cerebral por angiopatía amiloidea

Corresponde al depósito de hemosiderina subyacente y en las capas superficiales subyacentes de la corteza de la convexidad cerebral (HSSc) (Figura 6B)²⁷. Se considera que es secundaria a una HSAc²⁸. Está presente en el 40 a 60% de las HE por AA, en 0 a 4% de las HE por otras causas, y en el 0,7% de la población general^{28,29}. Su manifestación clínica más frecuente, aproximadamente en el 50% los casos, es como ENFT^{12,28-30}.

Las presentaciones clínicas más frecuentes de las complicaciones hemorrágicas de la AA son¹²:

1. AVE hemorrágico como HE lobular. Forma de presentación clínica más frecuente^{14,31}. Según su tamaño y localización se manifestará por síntomas y signos generales de la HE, y focales según el lóbulo comprometido.
2. Deterioro cognitivo. Forma de presentación clínica que puede preceder en 25 a 40% a la HE lobular¹⁵. Se considera secundario a las múltiples alteraciones encefálicas referidas en la Tabla 2, y cuyo perfil cognitivo es más parecido al deterioro cognitivo vascular que al de la EA¹².
3. Episodios de alteración neurológica focal transitorios. Forma de presentación en aproximadamente el 15% de los casos (Tabla 4)^{24,30}. Son semejantes a las auras jaquecosas, y como estas, su patogenia más probable son ondas de depolarización cortical propagada. Puede confundirse con crisis isquémicas transitorias e indicarse antitrombóticos, que no son de utilidad, y pueden ser de riesgo en la AA. Por

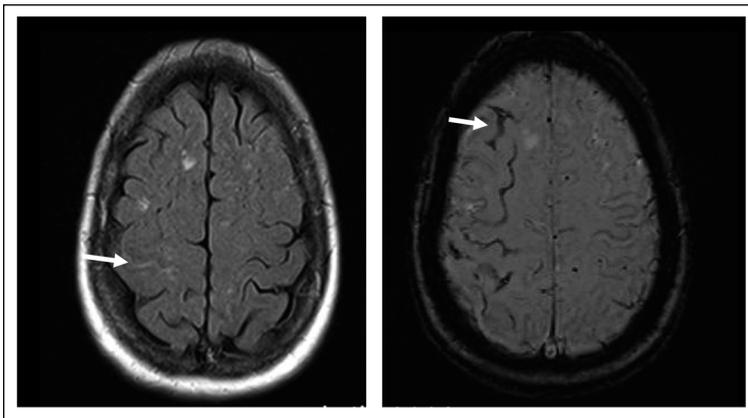


Figura 6. Cortes axiales de resonancia magnética a nivel del centro oval. **A:** Secuencia T1 muestra hemorragia subaracnoidea de color blanco ocupando los surcos de la convexidad cerebral (flecha). **B:** Secuencia susceptibilidad magnética muestra en color negro hemosiderosis superficial en los surcos de la convexidad cerebral (flecha) (cortesía Dr. Juan Pablo Cruz).

Tabla 4. Criterios diagnósticos de episodios neurológicos focales transitorios por angiopatía amiloidea^{24,30}

<ul style="list-style-type: none"> Al menos uno de los siguientes síntomas neurológicos focales transitorios de minutos de duración (típicamente menos de 30 min), recurrentes, estereotipados: sensitivos como parestesias con marcha que va extendiéndose gradualmente dentro de una extremidad como a otra extremidad y cara, motores, principalmente paresia y con menos frecuencia movimientos como aleteo de una extremidad, visuales como fosfenos o deficitarios como escotomas
<ul style="list-style-type: none"> RM T2* o SWI muestra dos o más microhemorragias estrictamente superficiales, macrohemorragia cerebral lobular única o múltiple, aceptándose que ambos tipos de hemorragia pueden ser cerebelosas, hemorragia subaracnoidea de la convexidad cerebral, siderosis superficial de la convexidad cerebral
<ul style="list-style-type: none"> Ausencia de causas alternativas de estas hemorragias
<ul style="list-style-type: none"> Exclusión de otras causas de episodios neurológicos focales transitorios
<ul style="list-style-type: none"> Edad mayor a 55 años

esto, el estudio de las alteraciones neurológicas focales transitorias debe incluir una RM con secuencias T2* o SWI.

Criterio diagnóstico de hemorragia por angiopatía amiloidea

La Tabla 5 muestra los criterios de Boston modificados¹⁹. Cabe destacar que la HTA no es un criterio de exclusión; la presencia de hemorragia cerebelosa no cuenta como lesión hemorrágica, pero no invalida el diagnóstico; el deterioro cognitivo no está incluido, ya que precede, aproximadamente, a 25% de los casos y tampoco la determinación de los alelos $\epsilon 2$ y $\epsilon 4$, ya que solo están presentes en un subgrupo de pacientes⁸. Este criterio ha sido validado en estudios hospitalarios, teniendo una sensibilidad de 71,1 a 76,9% y una especificidad de 87,5 a 100%, y 100% de sensibilidad en casos de AA hereditaria holandesa²³.

Factores de riesgo de HE por AA

Los factores de riesgo más frecuentes son:

Edad: Principal factor de riesgo de AVE, particularmente de HE por AA⁵. En series de autopsia, la AA aumenta de aproximadamente 10% entre los 60 y 69 años, a 50% en mayores de 90 años^{7,11,12}. La Tabla 6 muestra cómo la localización y la edad del paciente orientan a la posible causa de una HE. Las cuatro localizaciones en relación a HTA corresponden a los llamados sitios típicos de HE, mientras que las hemorragias cerebrales lobulares son llamadas en sitio atípico, y requieren otras

Tabla 5. Criterios de Boston para el diagnóstico de angiopatía amiloidea*

<p>AA definitiva Estudio de autopsia que muestre:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hemorragia cerebral lobular^a cortical o córtico-subcortical AA grave Ausencia de otra lesión diagnóstica
<p>AA probable con patología Clínica y biopsia que muestre:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hemorragia cerebral lobular^a, cortical o córtico-subcortical Algún grado de AA en la biopsia Ausencia de otra lesión diagnóstica
<p>AA probable Clínica y RM o TC que muestre</p> <ul style="list-style-type: none"> Hemorragias cerebrales lobulares^a, corticales o córtico-subcorticales, múltiples (se permite hemorragia cerebelosa), o única más HSSc o HSAC Edad mayor de 55 años Ausencia de otras causas de hemorragia^b
<p>AA posible Clínica y RM o TC que muestre</p> <ul style="list-style-type: none"> Hemorragia cerebral lobular^a, cortical o córtico subcortical, única, o HSSc o HSAC Edad mayor de 55 años Ausencia de otras causas de hemorragia^b

AA: angiopatía amiloidea; RM: resonancia magnética de cerebro; TC: tomografía computarizada de cerebro; HSSc: hemosiderosis superficial de la convexidad cerebral; HSAC: hemorragia subaracnoidea de la convexidad cerebral. ^ahemorragia cerebral lobular incluye macro y microhemorragia; ^bdiagnóstico diferencial de hemorragia cerebral lobular: antecedente de traumatismo encéfalo-craneano, infarto con transformación hemorrágica; malformación vascular; tumor con hemorragia; terapia con warfarina e INR mayor de 3; vasculitis; trombosis venosa. *Modificada de Charidimou A, Gang Q, Werring D. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83: 124-37¹².

Tabla 6. Relación entre localización de la hemorragia encefálica, edad del paciente y causas más probables

Causa	Localización más frecuente	Edad más frecuente (años)
Hipertensión arterial crónica	Putamen, tálamo, cerebelo, protuberancia	45 - 65
Drogas de uso ilícito	Lóbulos cerebrales	< 45
Malformaciones vasculares	Lóbulos cerebrales	< 45
Angiopatia amiloidea	Lóbulos cerebrales	> 70
Tumor	Lóbulos cerebrales	> 50
Alteración coagulación	Lóbulos cerebrales, cerebelo	Cualquier edad

consideraciones causales. De las HE espontáneas hipertensivas, solo 5 a 15% son cerebrales lobulares⁶. En series patológicas, 26 a 62% de las HE cerebrales lobulares son hipertensivas³², pero en mayores de 70 años, 50 a 75% son por AA^{31,32}. El caso más joven publicado de HE que con certeza correspondía a una AA esporádica tenía 53 años⁸. El criterio de Boston establece que el paciente tenga 55 o más años¹⁹.

Factores genéticos: El polimorfismo del gen de la ApoE4 es el único factor genético identificado en la AA⁸. Los alelos ε2 y ε4 tienen una frecuencia significativamente mayor en la hemorragia definitiva o probable de acuerdo al criterio de Boston³³.

Hemosiderosis superficial de la convexidad cerebral: Es el factor de riesgo más importante, aumentando en cuatro veces el riesgo de una primera HE cerebral lobular por AA²⁸.

Microhemorragia: Las estrictamente superficiales son un importante factor de riesgo de una primera HE cerebral lobular por AA, con 5% anual respecto a 0,015-0,05% en la población general de personas mayores³⁴.

Hipertensión arterial: Si bien tiene una alta prevalencia poblacional, que aumenta con la edad, se considera que es un factor de riesgo independiente de HE cerebral lobular por AA. La HTA favorece el depósito de amiloide cerebral³⁵. En pacientes con AA confirmada por patología, 50 a 59% de aquellos con HE cerebral lobular eran hipertensos, mientras 23% lo eran en cuadros sin hemorragia^{10,32}. La reducción de la presión arterial en pacientes con historia de AVE disminuye en

77% el riesgo de una HE por AA³⁶. No se ha descrito relación de otros factores de riesgo vascular con AA.

Antitrombóticos: El ácido acetilsalicílico (AAS), en estudios poblacionales, aumenta en 2,7 veces la prevalencia de MH estrictamente superficiales³⁷. También aumenta significativamente el riesgo de HE en pacientes con MH, especialmente si son estrictamente superficiales³⁸. Los antiplaquetarios son un factor de riesgo independiente de mayor volumen de HE cerebral lobular primaria³⁹. La warfarina aumenta el riesgo de HE en la AA. Esta afirmación se basa en las siguientes características de las HE en relación al uso de warfarina: en su mayoría son lobulares (69% versus 31% profundas), sobre dos tercios ocurren con niveles terapéuticos de INR, en el 64% de los pacientes mayores de 65 años en los que se hace estudio patológico se encuentra una AA, las MH estrictamente superficiales y el alelo ε2 aumenta en 3,8 veces el riesgo de esta complicación⁴⁰⁻⁴². No obstante lo anterior, un modelo de análisis de Markov considera que las MH, o los alelos ε2 y ε4 de la ApoE, si bien confieren mayor riesgo de HE en relación al uso de anticoagulantes orales, no los contraindican⁴³. Las guías de la ASA recomiendan el uso de anticoagulantes orales cuando están indicados, independiente de la presencia de MH, y mas aún, no consideran que se deba practicar una RM previo a su indicación²¹.

Trombolíticos: Las MH aumentan en 2,36 veces el riesgo de HE posterior a trombólisis intravenosa del AVE isquémico⁴⁴. Las MH están presentes en 12 a 39% de los pacientes con AVE isquémico elegibles para trombólisis⁴⁵, y el 70%

de los pacientes con HE posttrombólisis de un AVE isquémico, presentan en la patología una AA⁴⁶. No obstante lo anterior, y considerando que la TC no muestra las MH, las guías de la ASA no recomiendan practicar una RM previo al uso de trombolíticos intravenosos en el AVE isquémico⁴⁷.

Recurrencia de la hemorragia encefálica por angiopatía amiloidea

Su recurrencia anual es de aproximadamente 10%^{8,12,48-50}.

Los principales factores de riesgo son:

Hemosiderosis superficial de la convexidad cerebral: Después del antecedente de haber presentado una HE por AA⁴⁹, es el principal factor de riesgo de recurrencia⁵¹.

Microhemorragia superficial: El riesgo aumenta progresivamente en relación a su número⁵².

Factores genéticos: Los alelos $\epsilon 2$ y $\epsilon 4$ de la ApoE, aumentan en aproximadamente cuatro veces el riesgo de recurrencia⁵⁰.

Antitrombóticos: El uso de antiplaquetarios luego de una HE cerebral lobular por AA aumenta en, aproximadamente, cuatro veces su recurrencia⁴⁹. La recomendación de las guías de la ASA es considerar la indicación de antiplaquetarios en monoterapia cuando su uso es indispensable⁵³. Los anticoagulantes orales, específicamente la warfarina, no han sido bien estudiados, dado que las series excluyen a los pacientes con HE previa. Asimismo, las escalas de riesgo de AVE en la fibrilación auricular no valvular (FANV), no incluyen el parámetro de antecedente de HE. Un análisis en base al modelo de decisión de Markov, no recomienda utilizar anticoagulantes luego de una HE cerebral lobular por AA, dado el alto riesgo de recurrencia⁵⁴, y así lo aconsejan las guías de la ASA⁵³. Sin embargo, un estudio observacional de pacientes con FANV, a los que se les reanudó el anticoagulante luego de una HE posible o probable por AA, según el criterio Boston, al año de seguimiento tuvieron una significativa menor mortalidad y morbilidad⁵⁵.

Hipertensión arterial: El mal control de la HTA aumenta la recurrencia en 3,53 veces a tres años⁵⁶.

Cirugía: Publicaciones de 1980-89 recomendaban no operar cuando se sospechaba una HE por AA por el riesgo de sangrados durante y en el postoperatorio. En series quirúrgicas posteriores, este riesgo no fue significativo, por lo que actual-

mente se considera que la cirugía puede realizarse cuando está indicada⁵⁷.

Biomarcadores de angiopatía amiloidea

Corresponden a diversas alteraciones no hemorrágicas detectadas en exámenes de laboratorio, asociadas AA, que eventualmente podrían incluirse en el criterio diagnóstico, mejorando su sensibilidad, sin disminuir la especificidad (Tabla 7)²³.

En la RM, las hiperintensidades de la sustancia blanca, como la dilatación de los espacios de Virchow-Robin, son de localización cerebral subcortical (centro semioval), a diferencia de aquellas por microangiopatía hipertensiva, de localización profunda en los hemisferios cerebrales y protuberancia^{8,12,58}. Los microinfartos cerebrales corticales pueden no verse en la RM, reportándose en 23% de los casos en el período agudo de una HE por AA versus el 8% de las HE hipertensivas^{8,59}. La disminución del grosor de la corteza cerebral se ve en pacientes con AA y sin demencia, comparado con controles sanos¹². La RM por difusión en tensor permite ver los tractos de fibras en los hemisferios cerebrales. Los pacientes con AA definitiva o probable presentan, con esta técnica, una alteración de los tractos que proyectan a las cortezas occipitales, parietales y temporales posteriores, y esto se relaciona a mayor carga de amiloide en la tomografía por emisión de positrones (PET), que clínicamente se caracteriza por peor desempeño en pruebas de velocidad de pensamiento, funciones ejecutivas y marcha, como se ve en las demencias vasculares subcorticales^{12,23}. En estudios con RM funcional

Tabla 7. Principales biomarcadores de angiopatía amiloidea²³

RM:

- Hiperintensidades de la sustancia blanca
- Dilatación de los espacios de Virchow-Robin
- Microinfartos cerebrales corticales
- Disminución del grosor de la corteza cerebral
- Menor conectividad cerebral analizada por difusión por tensor
- Menor reactividad vascular

PET para amiloide

Estudio del LCR

RM: resonancia magnética de cerebro; PET: tomografía por emisión de positrones; LCR: líquido cefalorraquídeo.

se evidencia una menor respuesta al realizar tareas visuales (corteza occipital), no así con tareas motoras (frontal). Sin embargo, los potenciales evocados visuales son normales, lo que orienta a una alteración del funcionamiento de la unidad neurovascular por menor reactividad vasodilatadora en las regiones posteriores, consistente con el mayor depósito de amiloide en los vasos a este nivel, pero sin disminuir el flujo sanguíneo basal con mantención de la actividad metabólica neuronal evidenciada por los potenciales evocados visuales^{12,23}.

En la PET para detectar amiloide se puede usar el ligando *Pittsburgh Compound B* (PiB) o el florbetapir^{12,23,60}. El depósito amiloide en la corteza cerebral no es específico, también ocurre en la enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, y en personas sanas a mayor edad (10% en mayores de 65 años, 55% en los mayores de 82 años). Así la PET con PiB tiene 91% sensibilidad y 55% de especificidad en la detección AA respecto a control sano, y el florbetapir 100% sensibilidad, 89% especificidad en la detección de una HE cerebral lobular por AA⁶⁰. Un estudio negativo con estos ligandos descarta la presencia de una AA grado III, lo que hace altamente improbable que una HE sea por una AA¹². La PET para amiloide es útil en el diagnóstico en casos de hemorragia por AA posible según el criterio de Boston, especialmente en MH o HSSc sin HE, casos de hemorragias mixtas, superficiales y profundas, y hemorragia cerebelosa en que se sospecha sea por AA^{12,60}.

En el líquido cefalorraquídeo, la β_{40} está significativamente disminuida en la AA en relación a la enfermedad de Alzheimer, y la β_{42} significativamente disminuida en la AA versus controles sanos^{23,61}. La proteína tau está aumentada en la AA, y junto con la disminución de la β_4 , distingue con alto grado certeza los pacientes con esta patología de controles sanos⁶¹.

Pronóstico de la hemorragia encefálica por angiopatía amiloidea

No existe un tratamiento específico para la AA. En comparación con la HE hipertensiva, la por AA tiene factores favorables, como ser de ubicación superficial, no abrirse al sistema ventricular y tener menor mortalidad (10 a 30% versus 40%)⁵. Pero tiene factores desfavorables, como presentarse en

pacientes de más edad y tener mayor volumen, recurrencia anual y demencia posterior, la que al año es de 23,4% versus 9,2% en la HE hipertensiva, llegando a 40% a largo plazo⁴⁹.

Referencias

1. Ministerio de Salud de Chile. Plan de acción Ataque Cerebrovascular. Segunda Edición, 2014. Disponible en: www.redcronicas.cl/wp-content/uploads/2014/03/Plan-de-accion-AtaqueCerebrovascular-2014.pdf.
2. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003; 2 (1): 43-53.
3. Tapia J, Corbalán R, Huete I, Valdés F, Villanueva C, Córdoba J, et al. Estudio multidisciplinario del accidente vascular encefálico: I.- definición, diseño y resultados generales. *Rev Med Chile* 1992; 120: 1414-22.
4. Lavados P, Sacks C, Prina L, Escobar A, Toss C, Araya F, et al. Incidence, 30 days case-fatality rate and prognosis of stroke in Iquique, Chile: results of a two years community based prospective study (PISCIS Proyecto). *Lancet* 2005; 365: 2206-15.
5. van Arch C, Luitse M, Rinkel G, van der Tweel I, Algra A, Klijn C. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage on time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9 (2): 167-76.
6. Gross B, Friedlander B. Cerebral intraparenchymal hemorrhage: a review. *JAMA* 2019; 321 (13): 1295-303.
7. Tapia J. Enfermedad cerebrovascular aguda hemorrágica en el adulto mayor. En: Barrientos N, Chaná P, Editores, *Neurología del Adulto Mayor*. Santiago, Chile: Editorial Ediciones de la Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile; 2000. P. 157-79.
8. Charidimou A, Gang Q, Werring D. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 124-37.
9. Scholz W. Studien zur Pathologie der Hirngefäße: die drüsige Entartung der Hirnarterien und Capillaren. *Gesamte Neurol Psychiatr* 1938; 162: 694-715.
10. Vonsattel J, Myers R, Hedley-Whyte E, Ropper A, Bird E, Richardson E. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study. *Ann Neurol* 1991; 30: 637-49.
11. Greenberg S, Vonsattel J. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy sensitivity and specificity of cortical biopsy. *Stroke* 1997; 28: 1418-22.

12. Charidimou A, Boulouis G, Gurol M, Ayata C, Bacskai B, Frosch M, et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 2017; 140 (7): 1829-50.
13. Kase C, Shoamanesh A, Greenberg S, Caplan L. Intracerebral hemorrhage. En: Grotta J, Albers G, Broderick J, Kasner S, Lo E, Mendelow A, Sacco R, Wong L, Wolf P Editores, *Stroke Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. China: Editorial Elsevier; 2016. p. 466-515e12.
14. Biffi A, Anderson C, Jagiella J, Schmidt H, Kissela B, Hansen B, et al. APOE genotype and extent of bleeding and outcome in lobar intracerebral haemorrhage: a genetic association study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 702-09.
15. Vinters H. Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. *Stroke* 1987; 18: 311-24.
16. Rosand J, Muzikansky A, Kumar A, Wisco J, Smith E, Betensky R, et al. Spatial clustering of hemorrhages in probable cerebral amyloid angiopathy *Ann Neurol* 2005; 58: 459-62.
17. Pasi M, Marini S, Morotti A, Boulouis G, Xiong L, Charidimou A, et al. Cerebellar hematoma location implications for the underlying microangiopathy. *Stroke* 2018; 49: 207-10.
18. Rodrigues M, Samarasekera N, Lerpiniere C, Humphreys C, McCarron M, White P, et al. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. *Lancet Neurol* 2018; 17 (3): 232-40.
19. Greenberg S, Edgar M. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Eng J Med* 1996; 325: 189-96.
20. Greenberg S, Vernooj M, Cordonnier C, Viswanathan A, Salman R, Warach S, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol* 2009; 8: 165-74.
21. Smith E, Saposnik G, Biessels G, Doubal F, Fornage M, Gorelick P, et al. Prevention of stroke in patients with silent cerebrovascular disease AHA/ASA Scientific Statement. *Stroke* 2017; 48: e44-e71.
22. Martínez S, Romero J, Shoamanesh A, McKee A, van Etten E, Ponters O, et al. Diagnostic value of lobar microbleeds in individuals without intracerebral hemorrhage. *Alzheimer's & Dementia* 2015; 11: 1480-88.
23. Greenberg S, Charidimou A. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy evolution of the Boston criteria. *Stroke* 2018; 49: 491-7.
24. Charidimou A, Baron J, Werring D. Transient focal neurological episodes, cerebral amyloid angiopathy, and intracerebral hemorrhage risk: looking beyond TIAs. *Int J Stroke* 2013; 8: 105-8.
25. Kumar S, Goddeau R, Selim H, Thomas A, Schlaug G, Alhazzani A, et al. A traumatic convexal subarachnoid hemorrhage clinical presentation, imaging patterns, and etiologies. *Neurology* 2010; 74: 893-9.
26. Beitzke M, Gattringer T, Enzinger C, Wagner G, Niederkorn K, Fazekas F. Clinical presentation, etiology, and long-term prognosis in patients with nontraumatic convexal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2011; 42: 3055-66.
27. Charidimou A, Linn J, Vernooj M, Opherck C, Akoudad S, Baron J, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions *Brain* 2015; 138: 2126-39.
28. Charidimou A, Boulouis G, Xiong L, Jessel M, Roongpi-boonsopit D, Ayres A et al. Cortical superficial siderosis and first-ever cerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2017; 88: 1607-14.
29. Shoamanesh A, Martínez S, Oliveira J, Reijmer Y, Falcone G, Ayres A, et al. Interrelationship of superficial siderosis and microbleeds in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2014; 83: 1838-43.
30. Charidimou A, Peeters A, Gregoire S, Vandermeeren Y, Laloux P, Jäger H, et al. Spectrum of transient focal neurological episodes in cerebral amyloid angiopathy multicenter magnetic resonance imaging cohort study and meta-analysis. *Stroke* 2012; 43: 2324-30.
31. Samarasekera N, Smith C, Salman A. The association between cerebral amyloid angiopathy and intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 275-81.
32. Knudsen K, Rosand J, Karluk D, Greenberg S. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology* 2001; 56: 537-9.
33. Greenberg S, Vonsattel J, Segal A, Chiu R, Clatworthy B, Liao A, et al. Association of apolipoprotein E 2 and vasculopathy in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 1998; 50: 961-5.
34. van Etten E, Auriel E, Haley K, Ayres A, Vashevich A, Schab K, et al. Incidence of symptomatic hemorrhage in patients with lobar microbleeds *Stroke* 2014; 45: 2280-5.
35. Gottesman R, Schneider A, Zhou Y, Coresh J, Green F, Gupta N, et al. Association between midlife vascular risk factors and estimated brain amyloid deposition. *JAMA* 2017; 317 (14): 1443-50.
36. Arima H, Tzourio C, Anderson C, Woodward M, Bousser M, MacMahon S, et al. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy the PROGRESS trial. *Stroke* 2010; 41: 394-6.
37. Vernooj M, Haag M, van der Lugt A, Hofman A, Krestin G, Stricker B, et al. Use of antithrombotic drugs and the presence of cerebral microbleeds the Rotterdam scan study. *Arch Neurol* 2009; 66 (6): 714-20.

38. Gregorie S, Jäger H, Yousry T, Kallis C, Brown M, Werring D. Brain microbleeds as a potential risk factor for antiplatelet-related intracerebral haemorrhage: hospital-based, case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 679-84.
39. Falcone G, Rosand J. Aspirin should be discontinued after lobar intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2014; 45: 3151-52.
40. Rosand J, Hylek E, O'Donnell H, Greenberg S. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy a genetic and pathologic study. *Neurology* 2000; 55: 947-51.
41. Lee S, Ryu W, Roh J. Cerebral microbleeds are a risk factor for warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2009; 72: 171-6.
42. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, Brown M, Charidimou A, Salman R, et al. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischemic stroke or transient ischemic attack (CROMIS-2): a multicenter observational study. *Lancet Neurol* 2018; 17: 539-47.
43. Eckman MH, Wong LK, Soo YO, Lam W, Yang SR, Greenberg SM, et al. Patient-specific decision-making for warfarine therapy in nonvalvular atrial fibrillation how will screening with genetics and imaging help? *Stroke* 2008; 39: 3308-15.
44. Tsvigoulis G, Zand R, Katsanos A, Turc G, Nolte C, Jung S, et al. Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and high cerebral microbleed burden a meta-analysis. *JAMA Neurol* 2016; 73 (6): 675-83.
45. Dannenberg S, Scheitz J, Rozanski M, Erdur H, Bruncker P, Werring D, et al. Number of cerebral microbleeds and the risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke* 2014; 45: 2900-5.
46. McCarron M, Nicoll J. Cerebral amyloid angiopathy and thrombolysis-related intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2004; 3: 484-92.
47. Powers W, Rabistein A, Ackerson T, Adeoye O, Bambakidis N, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2018; 49: e46-e99.
48. Viswanathan A, Rakich S, Engel C, Snider R, Rosand J, Greenberg S, et al. Antiplatelet use after intracerebral hemorrhage *Neurology* 2006;66: 206-9.
49. Biffi A, Halpin A, Towfighi A, Gilson A, Busl K, Rost N, et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010; 75: 693-8.
50. O'Donnell H, Rosand J, Knudsen K, Furie K, Segal A, Chiu R, et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Eng J Med* 2000; 342: 240-5.
51. Charidimou A, Peeters A, Jäger R, Fox Z, Vandermee-ren Y, Laloux P, et al. Cortical superficial siderosis and intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2013; 81: 1666-73.
52. Greenberg S, Eng J, Ning M, Smith E, Rosand J. Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke* 2004; 35: 1415-20.
53. Hemphil C, Greenberg S, Anderson C, Recker K, Benbok B, Cushmann M, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2015; 46: 2032-80.
54. Eckman M, Rosand J, Knudsen K, Singer D, Greenberg S. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke* 2003; 34: 1710-6.
55. Biffi A, Kuramatsu J, Leasure A, Kamel H, Kourkoulis C, Schwab K, et al. Oral Anticoagulation and Functional Outcome after Intracerebral Hemorrhage. *Ann Neurol* 2017; 82: 755-65.
56. Biffi A, Anderson C, Battey T, Ayres A, Greenberg S, Viswanathan A, et al. Association between blood pressure control and risk of recurrent intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015; 314 (9): 904-12.
57. Izumihara A, Ishihara T, Iwamoto N, Yamashita K, Ito H. Postoperative outcome of 37 patients with lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1999; 30: 29-33.
58. Charidimou A, Boulouis G, Haley K, Auriel E, van Etten E, ForiadiP, et al. White matter hyperintensity patterns in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. *Neurology* 2016; 86: 1-7.
59. Gregorie S, Charidimou A, Gadapa N, Dolan E, Antoun N, Peeters A, et al. Acute ischaemic brain lesions in intracerebral haemorrhage: multicenter cross-sectional magnetic resonance imaging study. *Brain* 2011; 134: 2376-86.
60. Gurol M, Becker J, Fotiadis P, Riley G, Schwab K, Johnson K, et al. Florbetapir-PET to diagnose cerebral amyloid angiopathy: A prospective study. *Neurology* 2016; 87: 2043-9.
61. Renard D, Castelnovo G, Wacogne A, Le Floch A, Thouvenot E, Mas J, et al. Interest of CSF biomarker analysis in possible cerebral amyloid angiopathy cases defined by the modified Boston criteria. *J Neurol* 2012; 259: 2429-33.