



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Angiopatía amiloide cerebral: historia natural y
caracterización de una serie hospitalaria**

Cerebral amyloid angiopathy: natural history and
characterization of a hospital series

Autor/a: Javier Jesús Pérez Rey

Director/es: Dr. Jon Infante Ceberio

Santander, Junio 2022

ÍNDICE

1. Resumen	2
2. Abstract	3
3. Introducción	4
3.1. Concepto/ Definición de la enfermedad.....	4
3.2. Perspectiva histórica.....	4
3.3. Epidemiología.....	5
3.4. Etiopatogenia.....	5
3.5. Fisiopatología.....	7
3.6. Manifestaciones clínicas.....	8
3.7. Diagnóstico.....	10
3.8. Diagnóstico diferencial.....	14
3.9. Tratamiento.....	15
4. Hipótesis	17
5. Objetivos	17
6. Materiales y Métodos	18
6.1. Identificación y selección de los casos.....	18
6.2. Variables clínicas.....	18
6.3. Análisis estadístico.....	20
7. Resultados	21
7.1. Evolución de la casuística documentada en el periodo 2011 – 2020.....	21
7.2. Características clínicas y demográficas de la serie de pacientes.....	22
7.3. Hallazgos en la neuroimagen.....	24
7.4. Caracterización de las hemorragias.....	26
7.5. Medidas de tratamiento instauradas.....	28
7.6. Pronóstico: recurrencia de las hemorragias y mortalidad.....	29
8. Discusión	31
9. Conclusiones	35
10. Agradecimientos	36
11. Bibliografía	37

1. Resumen

Introducción: La angiopatía amiloide cerebral es una enfermedad provocada por el depósito de beta – amiloide (β A) en las paredes de vasos sanguíneos cerebrales corticales, caracterizada clínicamente por la presencia de hemorragia lobar (ICH), episodios neurológicos transitorios focales (TFNEs) y deterioro cognitivo. Su diagnóstico es clínico – radiológico, regido por los criterios modificados de Boston que establecen los hallazgos diagnósticos visibles en la resonancia magnética (RM). Las terapias existentes son meramente sintomáticas, aunque se están desarrollando terapias biológicas para evitar el acúmulo de β A.

Objetivos: Evaluar la evolución de la casuística y describir las características demográficas y clínicas, los hallazgos de la neuroimagen, las medidas de tratamiento instauradas y analizar los posibles factores relacionados con la recurrencia o la mortalidad de una serie de pacientes con sospecha de AAC en el periodo 2011 – 2020 en el HUMV.

Material y métodos: La selección de pacientes se realizó a través del archivo de pacientes ingresados en el HUMV (servicio de documentación). Durante el periodo 2011 – 2015, se utilizó la codificación de la CIE – 9, mientras que en el periodo 2016 – 2020, la establecida en la CIE – 10.

Resultados: Se identificaron 114 pacientes. Durante el segundo periodo se diagnosticaron el doble de pacientes de AAC que en el primero. La edad media del primer evento hemorrágico fue 78 años, sin diferencias claras entre sexos. La categoría diagnóstica más frecuente ha sido “Probable AAC”, con el 52,2 %. El 35,1 % de los pacientes estaban tratados con estatinas y antiagregación plaquetaria y el 4,4 % con anticoagulación. Se observaron TFNEs en dos pacientes y deterioro cognitivo en el 47,4 %. Se realizó RM en el 54,4 %, visualizándose ICH en el 79 %, siendo la localización parietal la más frecuente. El 25% de los casos se presentaron con hemorragias simultáneas de diferente localización. Los hallazgos en la RM más frecuentes fueron las microhemorragias (77,4 %) y los microinfartos corticales (74,2 %). Se observaron recurrencias en el 27,7 % de los pacientes. La edad se relacionó de manera inversa a la probabilidad de recurrencias. La mortalidad fue del 19,3 %. El número de recurrencias y la mortalidad estaban estadísticamente relacionados ($p < 0,002$).

Conclusiones: El número de casos se ha duplicado en la segunda mitad de la última década con respecto a la primera, pudiendo explicarse por varios motivos: cambios en la clasificación CIE, la generalización del uso de la RMN, el mayor conocimiento de la enfermedad o el envejecimiento de la población. Únicamente la edad menor se correlacionó con una mayor tasa de recurrencia.

Palabras clave: Angiopatía Amiloide Cerebral, hemorragia lobar, TFNEs, microhemorragias lobares, siderosis cortical

2. Abstract

Introduction: Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is a disorder caused by the deposition of beta-amyloid (β A) in the walls of cerebral cortical blood vessels, clinically characterized by the presence of lobar hemorrhage (LICH), focal transient neurological episodes (TFNEs) and cognitive impairment. Its diagnosis is clinical – radiological, governed by the modified Boston criteria that strengthen the visible diagnoses in magnetic resonance imaging (MRI). Nowadays therapies are merely symptomatic, although biological therapies are being developed to prevent the accumulation of (β A).

Objectives: To evaluate the evolution of the casuistry and to describe the demographic and clinical characteristics, the neuroimaging findings, the treatment measures established and to analyze the possible factors related to the recurrence or mortality of a series of patients with suspected CAA in the period 2011. – 2020 in the HUMV.

Material and methods: The selection of patients was carried out through the file of patients admitted to the HUMV (documentation service). During the 2011-2015 period, the ICD-9 coding was used, while in the 2016-2020 period, the ICD-10 coding was used.

Results: 114 patients were identified. During the second period, twice as many CAA patients were diagnosed as in the first. The mean age of the first hemorrhagic event was 78 years, with no clear differences between the sexes. The most frequent diagnostic category was "Probable CAA", with 52.2%. Prior to the first treatment, 35.1% of the patients were treated with statins and platelet antiaggregation and 4.4% with anticoagulation. TFNEs were observed in two patients and cognitive impairment in 47.4%. MRI was performed in 54.4%, visualizing ICH in 79%, parietal location being the most common. 25% of the cases presented with simultaneous hemorrhages of different locations. The most frequent MRI findings were microhemorrhages (77.4%) and cortical microinfarcts (74.2%). Recurrences were observed in 27.7% of patients. Age was inversely related to the probability of recurrences. Mortality was 19.3%. The number of recurrences and mortality were statistically related ($p < 0.002$).

Conclusions: The number of cases has doubled in the second half of the last decade compared to the first, which can be explained by several reasons: changes in the ICD classification, the widespread use of MRI, greater knowledge of the disease or the aging of the population. Only younger age was correlated with a higher rate of recurrence.

Keywords: Cerebral Amyloid Angiopathy; lobar hemorrhage; TFNEs; MRI; microbleeds; cortical siderosis.

3. Introducción

3.1. Concepto/ Definición de la enfermedad

La angiopatía amiloide cerebral (AAC) es un término que describe a un grupo heterogéneo de afecciones bioquímicas y genéticas del sistema nervioso central (SNC) que comparten un hallazgo morfológico característico: depósitos fibrilares de proteína beta – amiloide (β A) en las paredes de los vasos arteriales cerebrales de pequeño y medio tamaño, principalmente de localización cortical y leptomeníngea ¹.

Este acúmulo progresivo resulta en una pérdida de la integridad de arteriolas y capilares cerebrales, constituyendo una causa mayor de hemorragias intracerebrales espontáneas y deterioro cognitivo en pacientes de edad avanzada ^{1,2}.

La introducción de marcadores de lesión del parénquima cerebral en la neuroimagen (hemorragia lobar, siderosis superficial cortical, microhemorragias) y el establecimiento de los criterios de Boston modificados en 2010 ha resultado en un incremento de la especificidad del diagnóstico de esta enfermedad durante los últimos años ¹⁰.

Además, existe una gran relación molecular entre la AAC y la enfermedad de Alzheimer (EA), dado que ambas comparten la presencia de depósito de β A. Aunque ambas entidades se diferencian clínicamente, su similitud a nivel molecular permite relacionar las vías patogénicas cerebrovasculares y neurodegenerativas presentes en el cerebro anciano ².

3.2. Perspectiva histórica

En 1909, Gustav Oppenheim describe por primera vez depósito vascular de beta – amiloide en el SNC. Realizó la autopsia de 14 cerebros de individuos con demencia y EA, donde encontró focos de necrosis en el parénquima cerebral adyacentes a capilares con hialinosis en seis de ellos.

En 1938, Scholz publicó el primer artículo basado en estas anormalidades en la vascularización cerebral, denominándolas por primera vez como AAC o angiopatía congófila.

Sin embargo, fue en 1954 cuando Stefanos Pantelakis observó que el depósito de beta – amiloide tenía lugar únicamente en la pared media de los vasos cerebrales, sin involucrar el parénquima adyacente. También, estableció la hipótesis según la cual el amiloide vascular se formaría exclusivamente en el cerebro, y remarcó las que aún en la actualidad son las señas de identidad de la AAC ^{1,2}:

- Preferencia por arteriolas de pequeño calibre y capilares de las leptomeninges y corteza cerebral, sin necesidad de que afecte al parénquima adyacente.
- Distribución topográfica favoreciendo regiones lobares posteriores, especialmente los lóbulos occipitales.
- Ausencia de implicación de vasos de la sustancia blanca
- Asociación con edad avanzada y demencia
- Falta de asociación con HTA y arterioesclerosis

- No asociación con amiloidosis sistémica

Durante los siguientes 20 años, varias series de casos sugirieron una asociación entre la AAC y la hemorragia intracraneal cerebral, siendo totalmente clarificada esta relación por Okazaki en 1979. Describió una historia de hemorragias lobares múltiples basándose en una serie de 23 pacientes que padecían una AAC moderada a severa ¹.

Se encontró degeneración fibrinoide en las paredes de los vasos, junto con la formación de microaneurismas y rotura de la pared media arterial (dando aspecto a la pared de doble cañón). Basado en estos hallazgos, se esclareció que la AAC era una causa infradiagnosticada de hemorragia lobar intracerebral en el anciano, además de las posibles explicaciones de cómo la AAC aumentaba el riesgo de sangrado lobar ¹.

En los últimos años, se han realizado muchos descubrimientos en torno a los mecanismos fisiopatológicos de la AAC, además de la búsqueda de las vías comunes para unir su relación con el deterioro cognitivo que ocurre en estos pacientes ¹.

3.3. Epidemiología

La AAC es un hallazgo anatomopatológico y una entidad clínica común en la vejez, siendo la edad el principal factor de riesgo para desarrollar AAC esporádica. En una serie de 784 autopsias, la prevalencia varió desde 2,3 % en pacientes entre 65 y 74 años, 8,0 % para aquellos entre 75 a 84 años, y un 12,1 % en aquellos por encima de 89,7 años. En otra serie de 1079 autopsias, cuya media de edad era 89,7 años, la prevalencia de AAC moderado-severo fue 36% ^{3,4,5}.

Aparte de la edad, podemos observar su relación con el deterioro cognitivo. En estudios basados en autopsias poblacionales, se ha observado una prevalencia de AAC del 20-40 % en pacientes sin deterioro cognitivo (DC), mientras que se eleva esta cifra entre 50-60% en pacientes con DC (siendo el rango de edad para ambos grupos 90 años)². En el caso de AAC severa, la prevalencia en pacientes con demencia y sin demencia es de 30 – 40% y 7 – 24%, respectivamente. En pacientes con EA, la AAC se puede observar en el 85 – 95% de los casos ^{3,4,5}.

La prevalencia de AAC es mucho más difícil de estimar en pacientes vivos. En una publicación reciente de la población basada en el estudio Rotterdam, 633 pacientes de 4.759 (13,3%) por encima de 60 años cumplían criterios de AAC probable basados en la presencia de microhemorragias cerebrales ⁷. Por otro lado, los síntomas relacionados con la AAC son poco comunes en pacientes entre 60 y 65 años, mientras que son extremadamente raros en pacientes de menos de 60 años ⁵.

3.4. Etiopatogenia

La etiopatogenia de la AAC es aun ampliamente desconocida. Desde las primeras descripciones de la enfermedad por Stefanos Patelanski en 1954, se han explorado los distintos mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad. Así, los tres mecanismos más aceptados son:

- **Aumento de producción y/o déficit de aclaramiento de beta – amiloide**

La teoría más aceptada relaciona esta enfermedad con una producción anómala y/o un déficit de aclaramiento de la proteína beta amiloide, producto del procesamiento de la proteína precursora de amiloide (APP), lo que provoca su acúmulo progresivo en las paredes de vasos cerebrales. Este depósito afecta mayoritariamente a lóbulos occipitales, mientras que en zonas como el hipocampo, cerebelo y ganglios basales se encuentran menos afectadas ⁶.

Dependiendo de la localización del depósito de amiloide, se distinguen la AAC tipo 1, cuando tiene una localización preferentemente capilar, o AAC tipo 2, que presenta depósito en vasos corticales y leptomeníngeos, pero sin depósito capilar ¹².

- **Hipótesis priónica**

Una hipótesis novedosa, establece que la progresión de la enfermedad se debería a un mecanismo de malplegamiento de βA , similar a lo que ocurre en enfermedades priónicas, como la enfermedad de Creutzfeldt – Jakob ⁶.

Según esta hipótesis se producirían variaciones de la proteína, ya sean cambios estructurales, conformacionales o bioquímicos que provocarían una resistencia a ser degradadas por proteasas endógenas, aumentando la neurotoxicidad y la propagación de estos agregados.

Se ha observado el desarrollo de AAC en un modelo de ratón al administrarle por vía intravenosa una única inyección de un extracto de cerebro de un paciente con EA ⁶. Esto pone de manifiesto una nueva entidad, denominada AAC iatrogénica de comienzo temprano (early-onset iatrogenic CAA) ^{6,8}. Este suele visualizarse en personas menores de 55 años, con historia de neurocirugía temprana en la infancia con evidencia o no de uso de duramadre cadavérica y/o uso de material neuroquirúrgico contaminado. El rango de tiempo que tardan en desarrollar una CAA severa se encuentra entre 27 y 53 años ⁸.

Esta teoría debe ser confirmada con nuevos estudios, ya que aún no se conocen bien los mecanismos por los que se producen el mal plegamiento de las moléculas de βA ⁶.

- **Factores genéticos involucrados en la AAC**

La combinación y presencia de diferentes alelos de apolipoproteína E (ApoE), $\epsilon 4$, $\epsilon 2$, o $\epsilon 3$, son los factores genéticos que componen un mayor riesgo de desarrollo y severidad de AAC ^{6,7}.

Pacientes con alelos $\epsilon 4$ o $\epsilon 2$ tienen mayor riesgo de hemorragia lobar, expansión del hematoma, riesgo de recurrencia hemorrágica y peor resultado funcional. Se ha observado que el depósito de βA en vasos de pequeño calibre está incrementado en portadores de alelo $\epsilon 4$, mientras que el alelo $\epsilon 2$ favorece cambios estructurales en vasos cargados de amiloide, aumentando su riesgo ruptura ^{2,6,7}.

Por otro lado, destaca el importante papel del gen APP (Amyloid – Beta Precursor Protein), localizado en el cromosoma 21. Es un gen codificante que contiene la información para la producción de la proteína APP. Mutaciones basadas en sustituciones

de un solo aminoácido, con carácter autosómico dominante, provocan un AAC de comienzo temprano, asociado con AAC severo.

Aunque hay muchos tipos, la primera y mejor caracterizada forma de AAC heredado es la hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis tipo Dutch, causada por la mutación E693Q. Otros menos frecuentes son las mutaciones E693K (Italian) o L705V (Piedmont).

Podemos encontrar también un incremento en el número de copias del gen APP, provocado por la duplicación del cromosoma 21 en el síndrome de Down ⁴⁴.

3.5. Fisiopatología

La fisiopatología de la AAC comienza con la vía amiloidogénica. Se produce el procesamiento de la APP, escindida por las secretasas beta y gamma para formar βA , concretamente los péptidos $A\beta - 40$ y $A\beta - 42$ ⁶.

Los péptidos que mayoritariamente se depositan en la AAC son aquellos que poseen una extensión de 30 – 40 aminoácidos, $A\beta - 40$, debido a que tienen mayor predisposición a depositarse en la capa media de vasos de pequeño tamaño, mientras que aquellos con una extensión de 42 – 43 aminoácidos, $A\beta - 42$, tienden a formar placas seniles que se depositan en el parénquima cerebral, como ocurre en la EA ^{6,7}.

Estos son transportados a través de la barrera hematoencefálica (BHE) mediante receptores de membrana y transportadores específicos, como LRP-1, RAGE, BCRP o P-gp. Son degradadas por varias enzimas específicas, como metaloproteinasas de la matriz (MMPs) o la apolipoproteína E (ApoE). Un fallo de estos sistemas puede condicionar un aumento de la producción, en caso de aumento de APP o actividad de las secretasas, o un déficit de aclaramiento, por un transporte o degradación deteriorado ⁶.

Los mecanismos de drenaje perivascular comienzan a perder eficacia con la edad, provocando el depósito de βA en este espacio y facilitándose el estancamiento de fluidos intersticiales. Esto induce un estado de hipoperfusión crónica que altera la función de regulación vascular, resultando en una vasodilatación inapropiada. Este fenómeno acelera procesos neurodegenerativos a través de diversos mecanismos, ya sea por estrés oxidativo y por acúmulo progresivo de βA , con la neuroinflamación que ello conlleva ⁶.

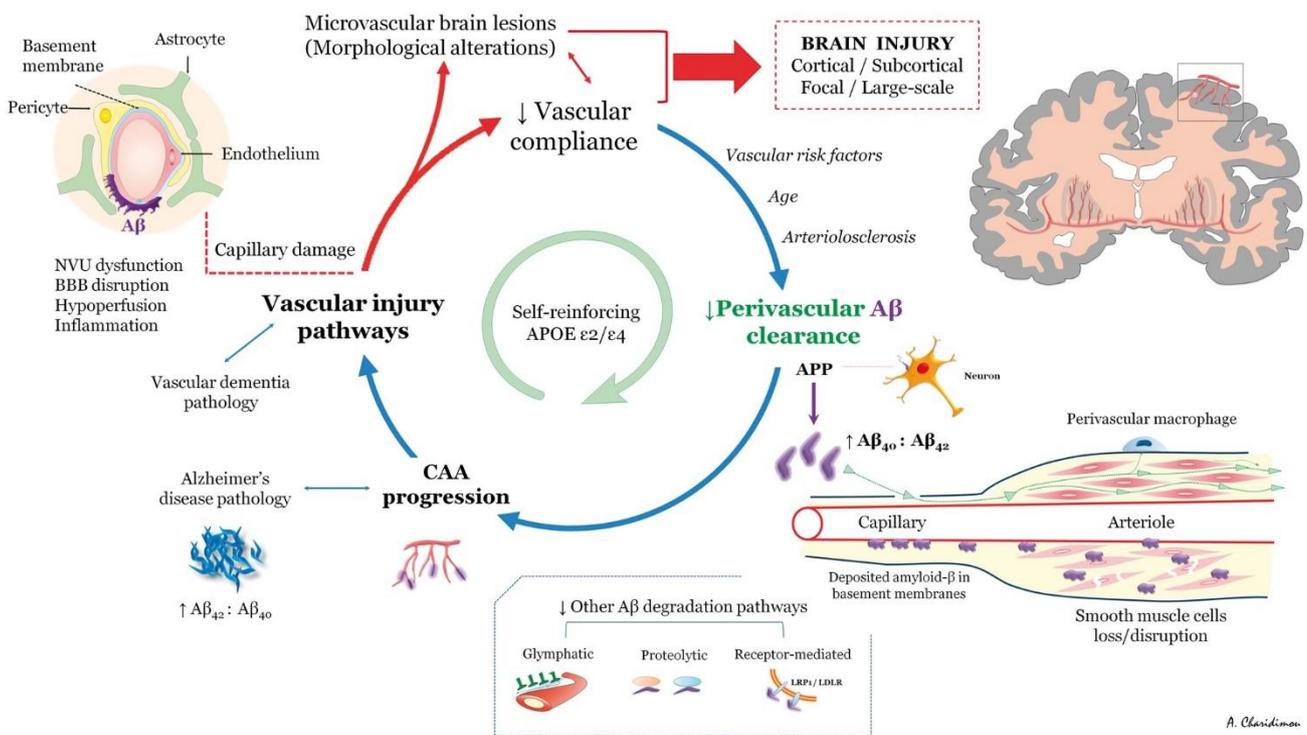
Recientemente, se ha evidenciado que uno de los principales mecanismos por el que se produce una disminución del aclaramiento de βA es la disfunción de la unión neurovascular (NVU). Este es un dominio funcional en el que componentes celulares como neuronas, terminaciones de astrocitos, células endoteliales, células musculares lisas de los vasos sanguíneos (VSMCs) y pericitos establecen una intercomunicación íntima ⁶.

Este novedoso concepto funcional pone de manifiesto la interdependencia entre neuronas y vasos sanguíneos para conseguir la homeostasis cerebral y en regular el flujo sanguíneo cerebral dependiendo de la actividad neuronal ⁶.

Así, la presencia de βA en el espacio perivascular estimula la liberación de citoquinas por parte de los astrocitos, comenzando un estado pro – inflamatorio que desestabiliza a su vez la BHE, incrementando el depósito en la túnica media y adventicia de vasos de pequeño tamaño. Esto provoca un efecto citotóxico sobre las VSMCs circundantes, disminuyendo el drenaje de líquido intersticial y aumentando consecuentemente el depósito de amiloide.

Todo esto lleva a un círculo progresivo en el que hay un menor aclaramiento de amiloide, lo que provoca una progresión de la AAC, con mayor proporción de daño vascular. Se producen lesiones cerebrales morfológicas (microhemorragias), disminuyendo aún más la compliancia vascular. Todo esto, sumado a otros factores de riesgo, como la edad, o FRCV, reducen aún más el aclaramiento de beta – amiloide, acentuando aún más este círculo vicioso (Figura 1).

Figura 1. Representación esquemática de la fisiopatología de la AAC²



3.6. Manifestaciones clínicas

La AAC siempre debe estar presente en el diagnóstico diferencial de pacientes con hemorragia lobar, deterioro cognitivo y edad avanzada.

Entre las manifestaciones clínicas, encontramos un amplio espectro clínico de signos y síntomas que deben hacernos sospecharla:

- **Eventos hemorrágicos**

La hemorragia lobar intracerebral es la presentación más común de la AAC²⁸. Suelen ser más frecuentes las zonas parietales y occipitales (Figura 3). También, es frecuente la hemorragia subaracnoidea (cSAH) (Figura 4). La presentación clínica depende tanto de

la zona como del tamaño del sangrado, causando una gran variabilidad clínica: hemiparesia/hemiplejía si afecta a la vía piramidal, hipoestesia si afecta la vía sensitiva, afasia si afecta a los núcleos de Broca o Wernicke, crisis epilépticas por irritación neuronal, hemianopsia homónima contralateral si se afecta un lóbulo occipital, depresión de conciencia por efecto masa, etc.

Las hemorragias cerebrales pueden ser múltiples (Figura 5) y poseen además un elevado riesgo de recurrencia. Este es aún mayor si ya se ha padecido una o más recurrencias anteriores. En dos series de casos con supervivientes de ICH lobar por AAC, se observó un porcentaje de recurrencias del 21% a los dos años del evento índice, alcanzando el 24% en una media de 2,6 años ²⁰.

El riesgo de hemorragia es mayor cuanto mayor sea el número de microhemorragias observadas en la RMN, si existe siderosis diseminada, si hay hipodensidades en la sustancia blanca demostrada por TAC y si hay presencia de hemorragia subaracnoidea (Figura 5). Portadores de alelos $\epsilon 2$ o $\epsilon 4$ también tienen riesgo hemorrágico aumentado.

- **Deterioro cognitivo y relación con enfermedad de Alzheimer**

Hay una gran relación compleja entre la fisiopatología de la AAC y la EA. Ambas están unidas por los mecanismos fisiopatológicos que provocan un aumento de βA . Influyen diferentes factores que favorecen el depósito vascular o parenquimatoso de beta – amiloide, como la ratio $A\beta 40:A\beta 42$, las mutaciones de APP y la presencia y composición de apolipoproteína E ¹¹.

Sin embargo, ambas enfermedades difieren en la manera de como causan daño tisular, ya que mientras la EA promueve una pérdida sináptica y neuronal, la AAC daña el parénquima vía hemorragias y daño vascular. Se ha observado que el depósito moderado y grave de beta-amiloide en las arteriolas cerebrales se asocia con disminución de la velocidad de percepción, deterioro de la memoria y cognición global, y esta asociación parece ser independiente de las neuropatologías concomitantes ⁴⁶.

También, se ha señalado la relación entre la AAC y la demencia vascular, ya que se ha observado una correlación entre número de microhemorragias y la presencia de deterioro cognitivo y demencia ¹¹.

- **Episodios neurológicos transitorios focales (TFNEs)**

Los episodios neurológicos transitorios focales, “Transient focal neurologic episodes” (TFNEs) o “amyloid spells” son breves alteraciones motoras, somatosensoriales, visuales o del lenguaje, estereotipadas, que ocurren en pacientes con AAC. Suelen tener una duración corta, típicamente menor de 30 minutos.

Los síntomas pueden progresar característicamente a lo largo de partes del cuerpo adyacentes, tal y como están representadas en la corteza cerebral.

Los síntomas de los TFNEs se clasifican en síntomas positivos, como parestesias transitorias, o negativos, parestesias focales o disfasia, aunque pueden presentarse ambos tipos al mismo tiempo ⁹. En una serie de 172 pacientes con AAC, los TFNEs fueron la

segunda presentación clínica más frecuente tras hemorragia lobar, estando presente en el 14,5% de los casos. La duración de los episodios duró menos de 6 minutos en el 44% de los pacientes, menos de 30 en el 70% y menos de 3 horas en el 96%. Su fisiopatología está basada en el fenómeno de Despolarización Cortical Propagada (CSD), que ocurre en respuestas de lesiones hemorrágicas superficiales. Lesiones como hemorragias subaracnoideas o siderosis superficial cortical son desencadenantes de TFNEs. Se teoriza que se debe al alto contenido de K^+ o glutamato presente en estas lesiones, factores que facilitan el comienzo de esta despolarización ⁹.

Reconocer los TFNEs es muy importante, ya que su presencia se asocia a un mayor riesgo para futuros eventos neuropatológicos, como daño neuronal o rotura vascular. Se observó en un estudio que el 50% de los pacientes que habían sufrido un TFNE asociado a AAC habían desarrollado una hemorragia lobar sintomática en un periodo de 14 meses. Así, se demostró que había un 24,5% de hemorragia lobar sintomática a las 8 semanas del TFNE ⁹.

Su diagnóstico diferencial es amplio, ya que puede asemejarse clínicamente a un ataque isquémico transitorio (AIT), migraña con aura, epilepsia focal u otras lesiones estructurales ⁹.

3.7. Diagnóstico

Como se describió en la historia de la enfermedad, la AAC es una enfermedad que se reconoce histopatológicamente.

Sin embargo, en 1996, se establecieron los Criterios de Boston, basados en el diagnóstico por imagen. Estos nuevos criterios introdujeron los conceptos “AAC definitiva” y “AAC probable con apoyo histológico” para aquellos casos con autopsia post mortem o estudio de tejido, y al mismo tiempo permitió que pacientes vivos sin biopsia cerebral pudiesen obtener un diagnóstico de “AAC probable” o “AAC posible”, clasificándolos según los signos encontrados en la RM.

Los signos radiológicos incorporados incluían la presencia de hemorragia lobar intracraneal (ICH) y microhemorragias cerebrales de localización lobar (CMB). La aplicación de estos nuevos criterios permitió lógicamente un incremento de los diagnósticos en pacientes vivos. En el año 2010 se incorpora a dichos criterios la siderosis superficial cortical (cSS), que pasan a ser llamados Criterios Modificados de Boston (Figura 6) ^{10,38}.

También la aparición de secuencias de RMN que permitían visualizar mejor estas lesiones contribuyó a la mejora en el diagnóstico de esta enfermedad. Un ejemplo son las imágenes ponderadas T2*, donde los depósitos de hemosiderina y las hemorragias se vuelven hipodensas ¹⁰.

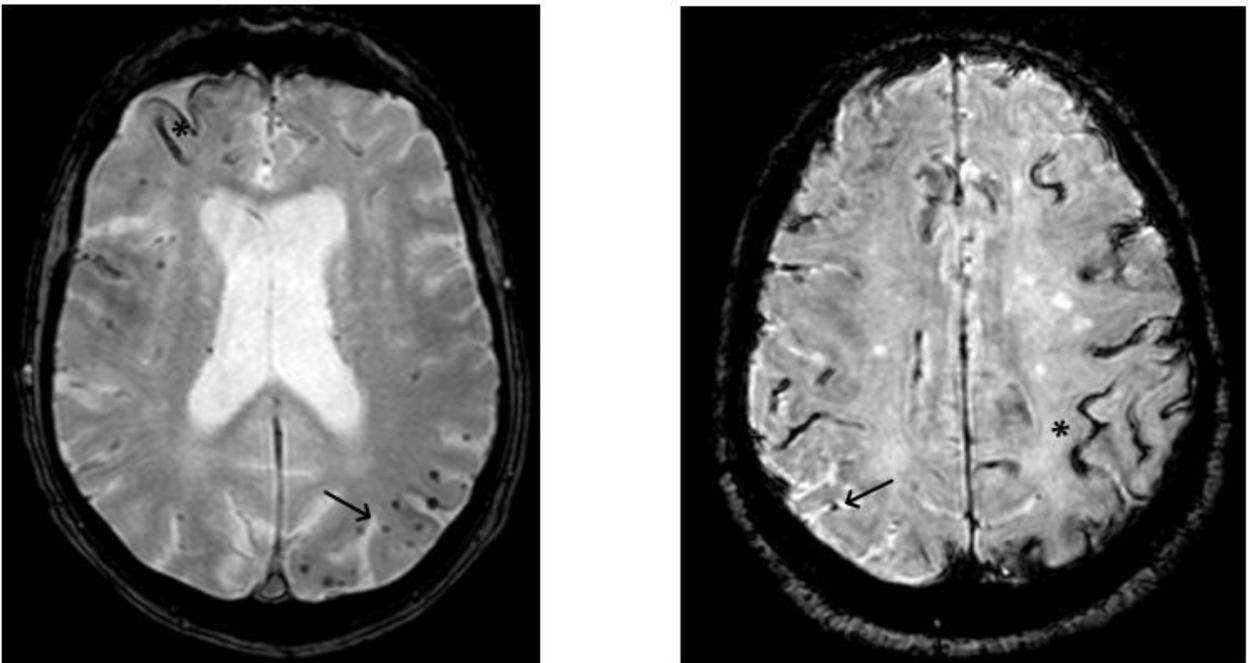
En relación con los hallazgos que permiten diagnosticar AAC radiológicamente, cabe destacar:

- **Microhemorragias cerebrales lobares (CMB).** Depósitos focales de hemosiderina de 2 a 10 mm que reflejan pequeños sangrados crónicos asintomáticos. No son

específicos de AAC, ya que pueden visualizarse en múltiples condiciones, como HTA, coagulopatías, vasculitis, endocarditis infecciosa o anticoagulación, pero la localización cortical de estas apoya de manera significativa el diagnóstico de AAC (Figura 2).

- **Siderosis superficial cortical (cSS)**. Compone un signo de hemorragia cortical, pudiendo representar una forma crónica de hemorragia subaracnoidea. Aunque son asintomáticas, suelen estar presentes en pacientes con TFNEs. La siderosis es el factor de riesgo independiente de mayor fuerza para hemorragia. Aquellos pacientes que lo presentan tienen aproximadamente el doble de riesgo hemorrágico sobre aquellos que no (Figura 2) ^{13,16}.

Figura 2. Plano axial de dos RMN potenciadas en secuencia T2*, mostrando microhemorragias (→) y cSS (*)



Esta modificación permitió elevar la sensibilidad sin disminuir la especificidad del diagnóstico, sobre todo en la categoría de “probable CAA”. Varios estudios sugirieron los siguientes postulados:

- El criterio de “AAC probable” tiene una mayor especificidad para AAC patológicas en todo su espectro clínico.
- Elevada sensibilidad entre pacientes con hemorragias sintomáticas, con descenso de esta para presentaciones de la enfermedad no hemorrágicas, y muy baja para la población general ¹⁰.

Figura 3. Plano coronal de RMN potenciada en FLAIR mostrando una hemorragia lobar parietal izquierda (*)

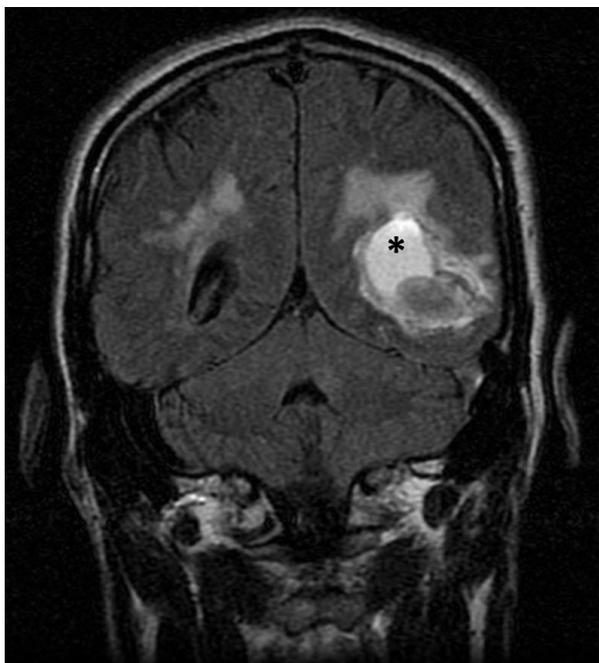


Figura 4. Plano axial de RMN potenciada en T2. Se observa una hemorragia lobar temporal izquierda, con componente cSAH (*)

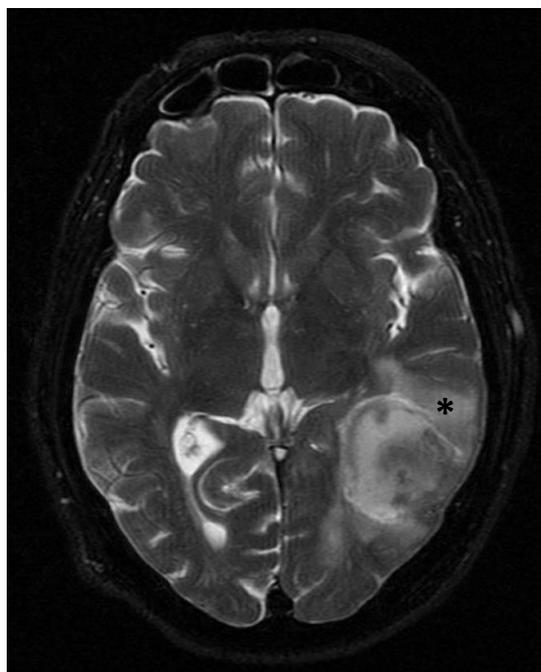


Figura 5. Plano axial de TAC mostrando hemorragias lobares simultáneas (*)

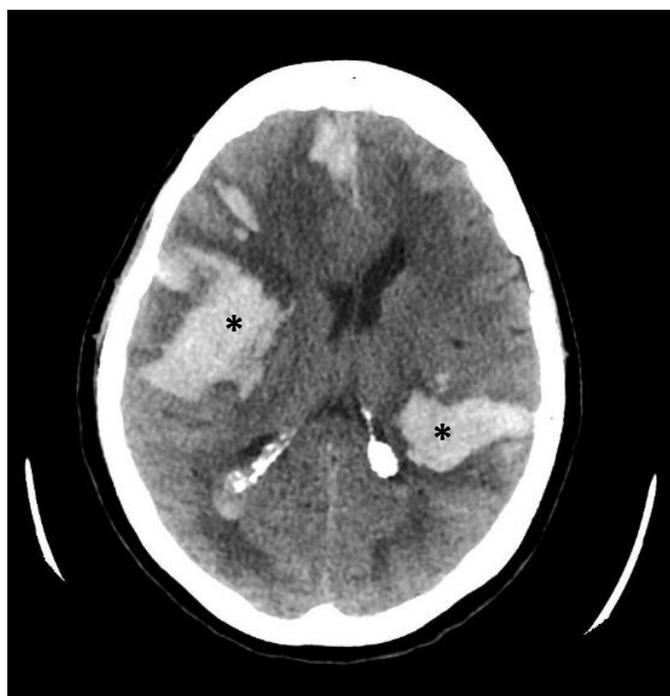


Figura 6. Criterios de Boston modificados

<p>AAC definitiva</p>	<p>Examen post – mortem demostrando:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hemorragia lobar, cortical o cortico – subcortical 2. AAC severa con vasculopatía 3. Ausencia de otro diagnóstico
<p>AAC probable con apoyo histológico</p>	<p>Datos clínicos y tejido patológico (hematoma evacuado o biopsia cerebral) demostrando:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hemorragia lobar, cortical o cortico – subcortical (incluyendo ICH, CMB o cSS) ○ Cualquier grado de AAC en la muestra ○ Ausencia de otro diagnóstico
<p>AAC probable</p>	<p>Datos clínicos y RM o TAC demostrando:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Múltiples hemorragias (ICH, CMB) restringidas a regiones lobar, cortical o cortico – subcortical (hemorragias cerebelosas incluidas) O Una única hemorragia restringida a regiones lobar, cortical o cortico – subcortical y cSS (diseminado o focal) ○ Edad > 55 años ○ Ausencia de otro diagnóstico o causa alternativa de hemorragia ^a o cSS
<p>AAC posible</p>	<p>Datos clínicos y RM o TAC demostrando:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Una única hemorragia (ICH, CMB) restringida a regiones lobar, cortical o cortico – subcortical y cSS (diseminado o focal) ○ Edad > 55 años ○ Ausencia de otro diagnóstico o causa alternativa de hemorragia ^a o cSS

^a Otras causas de hemorragia (diagnóstico diferencial de hemorragia lobar): antecedentes de traumatismo cráneo – encefálico, transformación hemorrágica de ictus isquémico, malformación arteriovenosa, tumor hemorrágico, terapia con inhibidores de la vitamina K (Warfarina, acenocumarol, SINTROM) con índice internacional normalizado > 3, vasculitis.

Por otro lado, existen otros biomarcadores que apoyan el diagnóstico de AAC

- Hiperintensidades en Sustancia Blanca (WMH)
- Atrofia cortical
- Espacios perivasculares aumentados en el centro semioval (CSO – EPVS)
- Captación aumentada en PET con radiotrazadores como PiB o florbetapir
- Disminución de la concentración de β A en líquido cefalorraquídeo
- Reactividad vascular en estimulaciones funcionales
- Hiperintensidades sugestivas de microinfartos agudos

Sin embargo, aunque estos abren la puerta a la mejora del diagnóstico, no pueden ser utilizados como signos diagnósticos al no estar incluidos en los criterios modificados de Boston, por lo que en pacientes que no han padecido hemorragias tienen una limitada función.

Como próximo paso en el diagnóstico de AAC, se ha propuesto una revisión de los criterios para renovar los marcadores diagnósticos, permitiendo que estos nuevos marcadores puedan tener relevancia e influyan en la toma de decisiones ^{10, 39}.

3.8. Diagnóstico diferencial

El principal diagnóstico diferencial que debemos realizar con AAC es la arteriopatía hipertensiva. Esta es típica de pacientes de edad avanzada que asocian varios factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión, diabetes mellitus o dislipemia.

La principal diferencia entre ambas patologías reside en la localización del sangrado. Mientras que la AAC presenta hemorragias de localización predominantemente cortico – subcortical, las localizaciones profundas, como en ganglios basales, tálamo o ponto – cerebelosas, se atribuyen más a patología hipertensiva ².

Respecto a la clínica, en esta segunda entidad veremos mayoritariamente síndromes lacunares, mientras que en la AAC observaremos con mayor frecuencia signos de afectación cortical (afasia, hemianopsia homónima contralateral, etc).

En el diagnóstico por imagen, las microhemorragias por arteriopatía hipertensiva tienen una localización profunda y es raro encontrar siderosis superficial (<5%).

Otros diagnósticos alternativos son:

- Hemorragia por malformación arteriovenosa, aunque estas se suelen ver en pacientes más jóvenes, entre 35 y 40 años.
- Sangrado de lesión tumoral. Suelen dar clínica prodrómica al sangrado, como cefalea o estigmas de hipertensión intracraneal
- Transformación hemorrágica de ictus isquémico
- Hemorragia por trombosis de seno venosos

- Hemorragia post – traumatismo cráneo – encefálico.

3.9. Tratamiento

En relación con el momento agudo de la hemorragia, la decisión de realizar un tratamiento conservador o quirúrgico debe ser personalizada.

Algunas revisiones sugieren que la evacuación de un hematoma provocado por AAC posee malos resultados, sobre todo si se presentan los siguientes factores: demencia o deterioro cognitivo, edad > 75 años, volumen mayor de 60 mL, escala de coma de Glasgow preoperatoria 8 o menor, hemorragia post – quirúrgica y extensión intraventricular de la hemorragia. Por ello, en la mayoría de los casos se realiza un tratamiento conservador. Se utilizan antihipertensivos, para la prevención de vasoespasmos y crisis hipertensivas que pueden provocar nuevos eventos isquémicos ^{14,17}.

Hasta la fecha, no hay un tratamiento específico para la AAC. Por ello, el manejo de esta enfermedad está basado en la prevención del primer evento hemorrágico o de las posibles recurrencias y de la demencia asociada.

Un enfoque común en pacientes con historia de hemorragia lobar es evitar los fármacos anticoagulantes lo máximo que se pueda. Sin embargo, podemos encontrar pacientes que padezcan simultáneamente AAC y cardiopatías emboligénicas, principalmente fibrilación auricular (FA), con alto riesgo de ictus isquémico (Figuras 7 y 8). Debe valorarse en estos casos el riesgo isquémico y hemorrágico de cada paciente mediante las escalas CHA₂DS₂ – VaSc y HAS – BLED, respectivamente, siempre teniendo en cuenta que esta última no incluye el factor AAC. Se ha observado que puntuaciones del HAS – BLED fueron menores en pacientes con AAC que aquellos que no lo tenían, sugiriendo que se infraestimaba el riesgo de ICH en pacientes con AAC, viéndose una tasa de recurrencia de ICH mayor en pacientes con AAC de lo que predijeron sus puntajes HAS-BLED ⁴⁵. La evidencia actual pone de manifiesto que anticoagulantes anti – vitamina K, como acenocumarol, deben ser evitados. Si es necesario, el uso de anticoagulantes orales de acción directa (DOACs) es más seguro al poseer menor riesgo de hemorragia cerebral, aunque no hay evidencias sobre la seguridad de estos a largo plazo ¹⁵.

En el estudio AVERROES – MRI, se observó que el apixabán no se asociaba con la aparición de nuevas microhemorragias en ninguna localización, comparándolo con la aspirina durante un año.

Los pacientes a los cuales no se les reinstauran los anticoagulantes orales deben quedar antiagregados, con AAS o clopidogrel.

Respecto al uso de estatinas, se ha demostrado que no aumentan los marcadores radiológicos de AAC ni tienen un impacto significativo en el riesgo de hemorragia lobar o empeoramiento del pronóstico ^{24,25}.

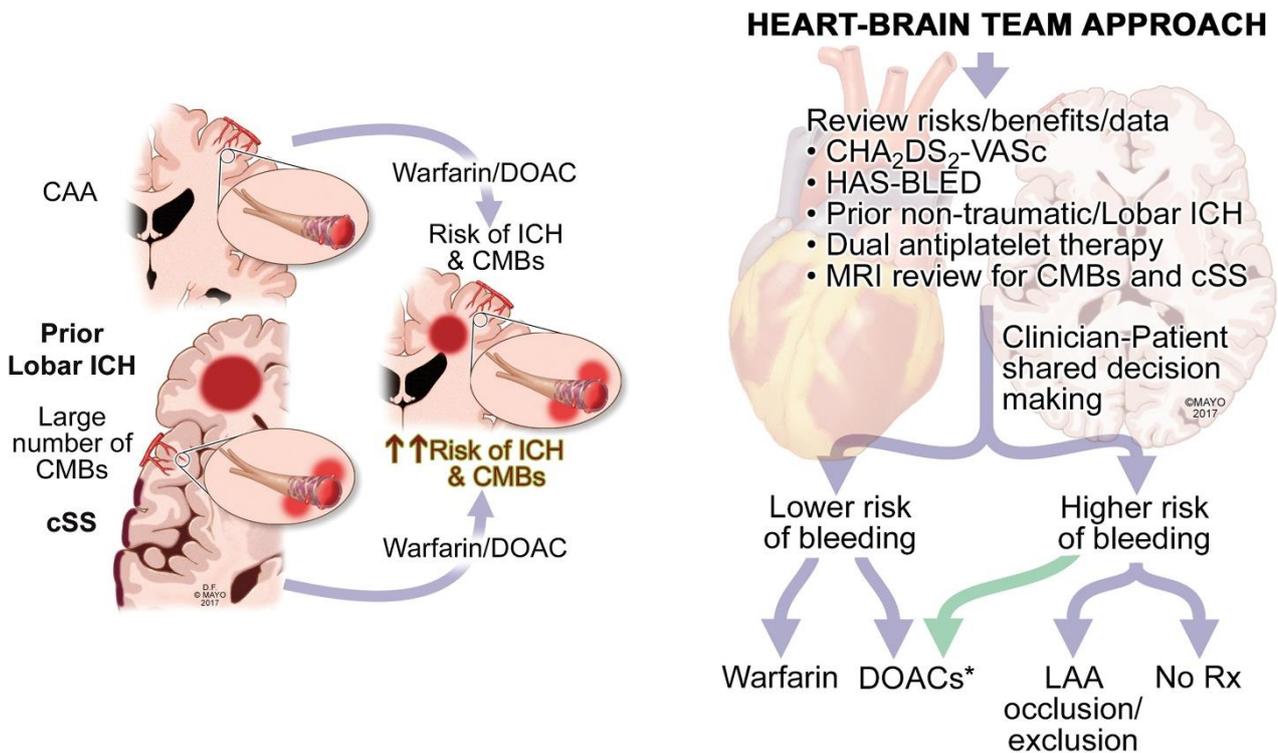
Algunos pacientes con pueden beneficiarse si se realiza la oclusión de la orejuela auricular izquierda. Se ha demostrado que disminuye el riesgo de ictus en FA y no es necesario realizar anticoagulación.

Respecto al manejo de TFNEs, se debe tener especial precaución en el diagnóstico ya que se puede confundir con un AIT y administrar tratamiento antitrombótico, desencadenando una hemorragia. Pueden utilizarse fármacos como antiepilépticos (leviteracetam) o antimigrañosos (topimarato) para prevenir nuevos episodios.

Por último, se están realizando ensayos con inmunoterapia anti – amiloide, utilizando un anticuerpo monoclonal denominado ponezumab, que se unen concretamente a los fragmentos de amiloide beta 40, intentado disminuir y prevenir el acúmulo en la media de los vasos. Sin embargo, en un estudio en fase II no se vieron mejoras ni en la reactividad vascular ni en la prevención de microhemorragias ^{2,6}.

Otros fármacos también han demostrado disminuir el acúmulo de amiloide, como el cilostazol, inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 3, o taloxifeno, un flavonoide con propiedades antiinflamatorias ^{2,6}.

Figuras 7 y 8. Aproximación terapéutica para paciente con AAC y FA concomitantes ¹⁵



4. Hipótesis

Los nuevos criterios diagnósticos de AAC sumados al envejecimiento de la población y a la creciente accesibilidad a estudios de RMN craneal podría estar incrementando el número de diagnósticos de esta enfermedad. Por otro lado, la historia natural de la misma no se conoce suficientemente y determinados factores biológicos podrían influir en la mayor tasa de recurrencia de hemorragias cerebrales que presentan algunos pacientes.

5. Objetivos

El objetivo principal de este estudio es analizar la evolución de la casuística de la AAC a lo largo de la última década en nuestro medio, así como describir las características y el curso clínico de la enfermedad en una amplia serie de pacientes.

Los objetivos específicos son:

- 1) Contabilizar los diagnósticos anuales de AAC en el periodo 2011-2020 en el HUMV.
- 2) Describir las características demográficas, clínicas y evolutivas de los casos con diagnóstico de AAC en el periodo 2011-2020
 - 2a. Definir el perfil clínico y sociodemográfico de los casos de AAC
 - 2b. Analizar el modo de presentación clínica, caracterizando los tipos de hemorragias y su localización
 - 2c. Describir los hallazgos en la neuroimagen
 - 2d. Analizar la tasa de recurrencia y latencia de eventos hemorrágicos
 - 2e. Describir los tratamientos instaurados durante la hospitalización y al alta.
- 3) Analizar posibles factores relacionados con la recurrencia o la mortalidad

6. Materiales y Métodos

6.1. Identificación y selección de los casos

Para seleccionar a los pacientes, se utilizaron las siguientes fuentes:

- Historias clínicas electrónicas de pacientes ingresados procedentes del archivo del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla con números de codificación I68.0 “Angiopatía amiloide cerebral”, I61 “Hemorragia intracerebral no traumática” e I62 “Otra hemorragia intracraneal no traumática y las no especificadas” según la Clasificación Internacional de Enfermedades – 10 (CIE – 10) durante el periodo 2016 – 2021.
- Números de codificación 331.7 “Degeneración cerebral en enfermedades clasificadas bajo otros conceptos”, 437.8 “Otras enfermedad cerebrovascular y enfermedad cerebrovascular mal definida” y 277.3 “Amiloidosis” según la CIE – 9 durante el periodo 2011 – 2015.

6.2. Variables clínicas

Las variables clínicas recogidas a partir del Visor de la historia clínica electrónica fueron las siguientes:

- **Edad al diagnóstico**
- **Año del diagnóstico**
- Estratificación por bloques de años (2011 – 2015, 2016 – 2021)
- **Sexo**
- **Factores de riesgo cardiovasculares**
- HTA (si/no)
- Tabaquismo (si/no)
- Presencia de Fibrilación Auricular u otra cardiopatía emboligénica (si/no)
- **Consumo de ciertos fármacos**
- Antiagregantes plaquetarios (si/no)
- Estatinas (si/no)
- Anticoagulantes Orales (si/no)
- **Caracterización de eventos hemorrágicos**
- Presencia de hemorragia (si/no)
- Tipo de hemorragia (lobar, subaracnoidea, ambas o ventricular)
- Localización (frontal, temporal, parietal, occipital, frontoparietal, parietotemporal, parieto-occipital, temporooccipital, fronto-parieto-temporal, parieto-temporo-occipital, frontoinsular, cerebeloso, ventricular)

- Varias hemorragias simultáneas
- Localización de otras hemorragias (frontal, temporal, parietal, occipital, frontoparietal, parietotemporal, parieto-occipital, temporooccipital, fronto-parieto-temporal, parieto-temporo-occipital, frontoinsular, cerebeloso, ventricular)
 - **Otras presentaciones de AAC**
 - TFNEs (si/no)
 - Número de TFNEs (si/no)
 - Deterioro cognitivo (si/no)
 - Enfermedad de Alzheimer (si/no)
 - **Presencia anterior de ictus isquémico** (si/no)
 - **Caracterización de signos en neuroimagen**
 - Presencia de Resonancia Magnética (RM) (si/no)
 - Hemorragia lobar en RM (si/no)
 - cSAH en RM (si/no)
 - Microhemorragias (si/no)
 - Microinfartos corticales (si/no)
 - Hiperintensidades de la sustancia blanca (si/no)
 - Siderosis cortical (si/no)
 - Infartos lacunares (si/no)
 - **Caracterización de recurrencias hemorrágicas**
 - Presencia de recurrencia (si/no)
 - Número de recurrencias
 - Tiempo medio de recurrencias (meses)
 - **UCI** (si/no)
 - **Neurocirugía** (si/no)
 - **Exitus** (si/no)
 - **Fármacos tras el ingreso**
 - Antiagregantes al alta (si/no)
 - Estatinas al alta (si/no)
 - Anticoagulantes orales al alta (si/no)
 - Reintroducción de antiagregantes de forma diferida (si/no)
 - Reintroducción de anticoagulación de forma diferida (si/no)

- **Confirmación histológica de AAC (si/no)**
- **Diagnóstico basado en Criterios modificados de Boston**
- AAC definitiva
- AAC probable con apoyo histológico
- AAC probable
- AAC posible
 - **Supervivencia (meses)**

6.3. Análisis estadístico

Para realizar el análisis estadístico de los datos se ha empleado el programa SPSS. Las variables cualitativas se expresan en porcentajes (%), y se han comparado mediante la prueba de X^2 , mientras que las variables cuantitativas se han comparado con la prueba de la T de Student, y se expresan en media y desviación estándar (DE). Cuando las variables no seguían una distribución normal se han empleado las pruebas no paramétricas pertinentes en cada caso. Se ha llevado a cabo un análisis de regresión logística para analizar la influencia de diversas variables sobre la recurrencia y la mortalidad. Los estudios de correlación se han llevado a cabo mediante las pruebas de Pearson o Spearman.

7. Resultados

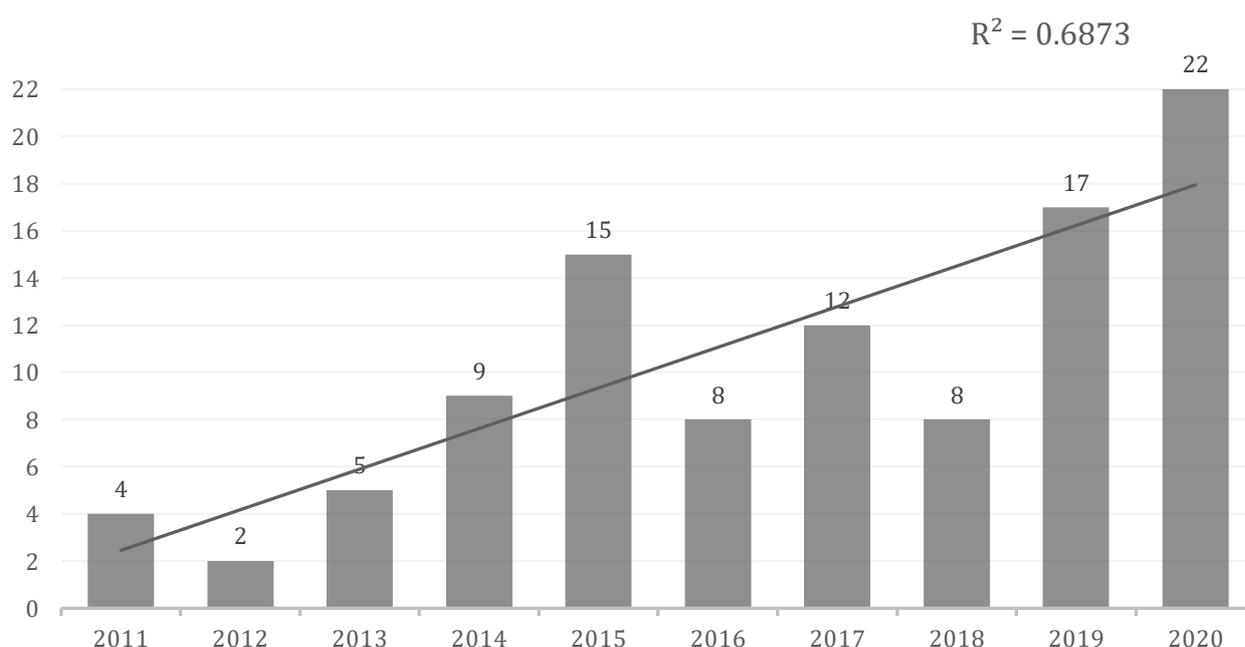
Se ha realizado el estudio de una amplia serie de pacientes, identificada mediante los criterios modificados de Boston:

- En el periodo 2016 – 2020, se identificaron un total de 101 pacientes con la codificación utilizada en la CIE – 10. Tras la revisión de las historias clínicas a través del visor de historia clínica corporativo, 92 pacientes cumplían criterios.
- En el periodo 2011 – 2015, se identificaron 36 pacientes con la codificación utilizada en la CIE – 9. Tras la revisión de las historias clínicas a través del visor de historia clínica corporativo, 34 pacientes cumplían criterios.
- Se realizó finalmente el análisis de 114 pacientes, ya que 12 pacientes estaban en ambos periodos, repitiéndose.

7.1. Evolución de la casuística documentada en el periodo 2011 – 2020

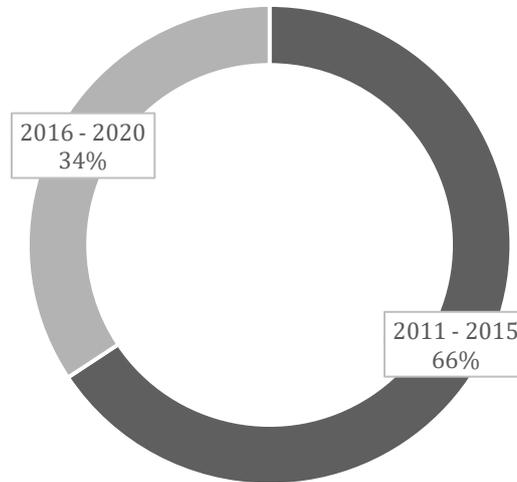
El número medio de diagnósticos por año fue de 11,4 con una clara tendencia creciente tal y como se refleja en la figura 10 ($R^2= 0,687$). El año donde se realizó mayor número de diagnósticos de la enfermedad fue 2020, representando un 19,3% de los casos totales, seguido de 2019, con un 14,9%, y 2015, con un 13,2 %. Aunque en el año 2021 solo estén casos recogidos hasta el cuarto mes, cabe destacar que se produjeron un 8,8 % del total de los diagnósticos. El año en el que menos diagnósticos se produjeron fue 2012, con un 1,8 %. Teniendo en cuenta que el HUMV da asistencia a un área de 300.000 habitantes, las cifras de incidencia mínima de esta patología estarían entre 1,3 y 7,3 casos por 100.000 habitantes/año, siendo la incidencia media anual de 4 casos por 100.000 habitantes/año.

Figura 10. Diagnósticos por año



Se produjeron casi el doble de diagnósticos en el periodo 2016-2020, un 66% de los casos totales, respecto al periodo 2011-2016, un 34% (Figura 11).

Figura 11. Diagnósticos por periodos



7.2. Características clínicas y demográficas de la serie de pacientes

La muestra estaba compuesta por 114 pacientes. De ellos, el 56,1 % de los pacientes fueron varones y el 43,9 %, mujeres (Figura 12). La edad media del diagnóstico fue $77,85 \pm 8,43$ años, sin diferencia entre sexos, aunque con un leve predominio del sexo masculino. Respecto al diagnóstico según los criterios modificados de Boston, 43 (37,7 %) pacientes cumplían criterios para “Posible AAC”; 60 (52,6 %), “Probable AAC”; 1 (0,9 %), “probable AAC con apoyo histológico”; y 10 (8,8 %), “AAC definitiva” (Figura 13).

Respecto a los FRCV, el 7,9 % eran fumadores activos y 16,7% eran exfumadores en el momento de la primera hemorragia cerebral. La tasa de fumadores era significativamente mayor en el grupo de mujeres ($p < 0,005$). El 63,2 % padecían HTA y el 12,3% estaban diagnosticados de fibrilación auricular u otra cardiopatía emboligénica. Dieciocho pacientes (15,8%) tenían antecedentes de ictus o ataques isquémicos transitorio. Un 35,1 % tomaban antiagregantes plaquetarios y el mismo porcentaje estaba en tratamiento con estatinas previo al ingreso. Solo un 4,4% estaba tratado con anticoagulantes (Tabla 1).

80 pacientes (70,2%) debutaron con hemorragia lobar, siendo la presentación clínica más frecuente, cuatro pacientes (3,5 %) con cSAH, mientras que 21 (18,4 %) presentaron ambos tipos de hemorragias, lobar y cSAH. 2 pacientes (1,8%) presentaron TFNEs. 54 pacientes (47,4 %) presentaban deterioro cognitivo antes del ingreso, de los que 25 (21,9%) padecían enfermedad de Alzheimer diagnosticada (Tabla 2).

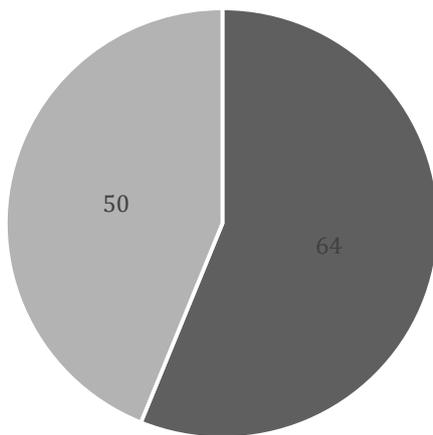
Tabla 1. Características clínico-demográficas de la serie de pacientes

		N	%
Aspectos demográficos	Edad al diagnóstico	77,85 ± 8,43 años	
	Sexo	Varón	64 56,1
		Mujer	50 43,9
FRCV	Fumador	Activo	9 7,9
		Exfumador	19 16,7
	HTA	72 63,2	
	FA / Cardiopatía emboligénica	9 7,9	
	Ictus isquémico	18 15,8	
Diagnóstico	Posible AAC	43 37,7	
	Probable AAC	60 52,6	
	Probable AAC con apoyo histológico	1 0,9	
	AAC definitiva	10 8,8	
Tratamiento previo al ingreso	Estatinas	40 35,1	
	Antiagregantes plaquetarios	40 35,1	
	Anticoagulantes	5 4,4	

Tabla 2. Características clínicas de la enfermedad

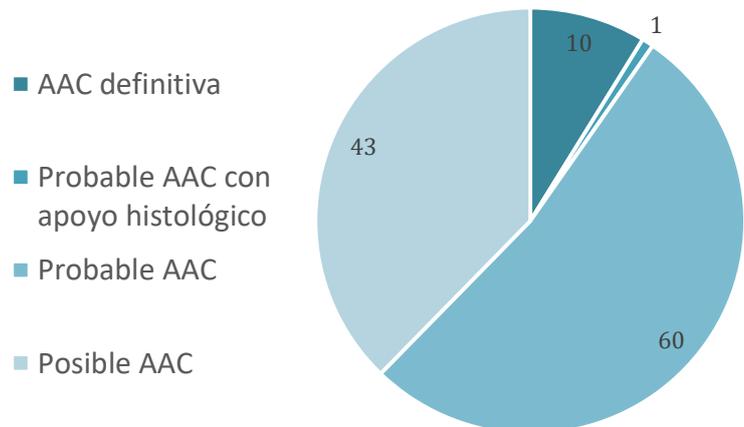
	N	%
Hemorragia lobar	80	70,2
Hemorragia lobar + cSAH	21	18,4
cSAH	4	3,5
TFNEs	2	1,8
Deterioro cognitivo	54	47,4
Enfermedad de Alzheimer	25	21,9

Figura 12. Distribución por sexos



■ Hombres ■ Mujeres

Figura 13. Grado de certeza diagnóstica



7.3. Hallazgos en la neuroimagen

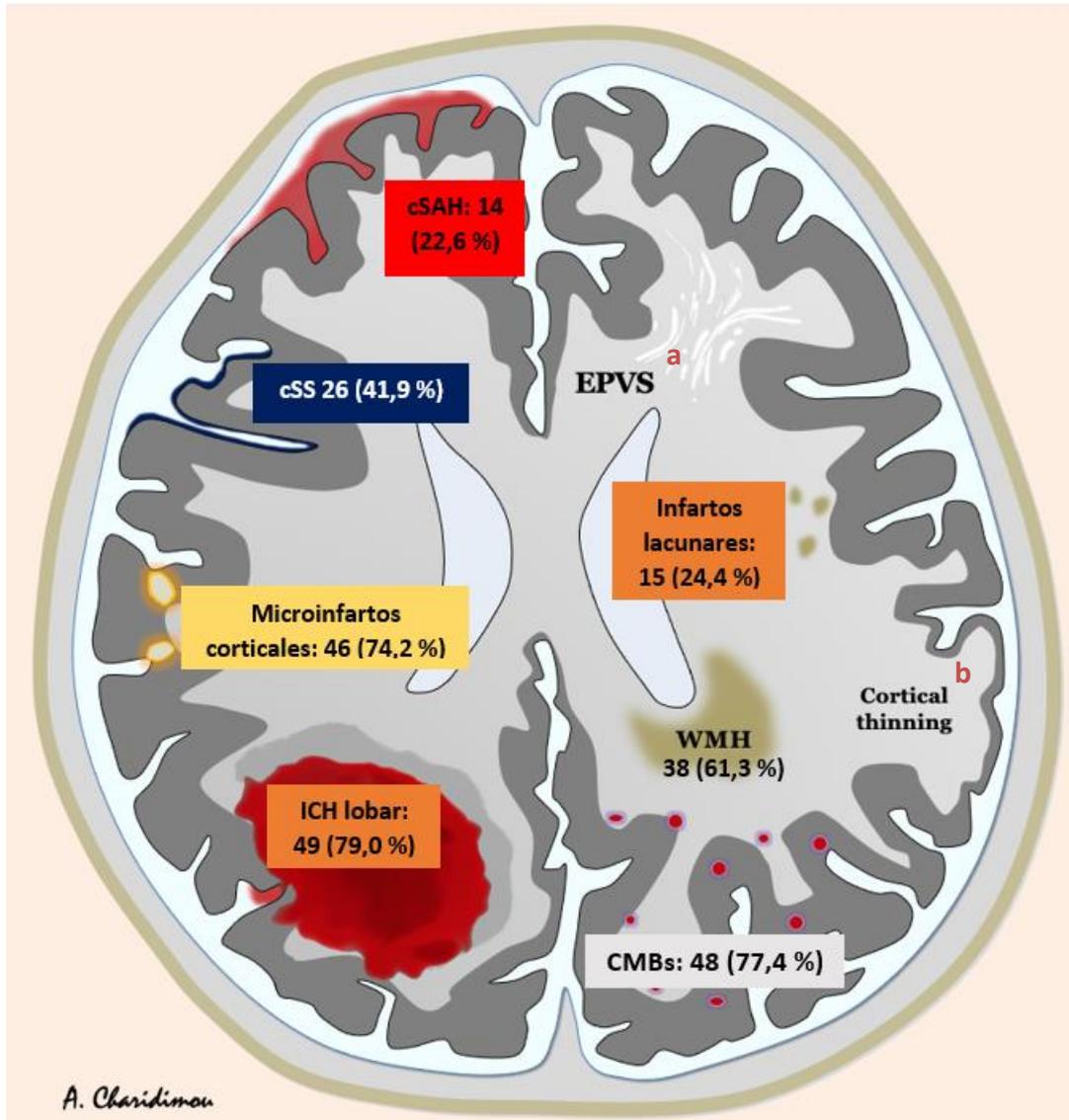
De los 114 pacientes que conformaban la serie, el 54,4 % tenía realizada una Resonancia Magnética. Dentro de estos, en el 79 % se visualizó hemorragia lobar, mientras que sólo se observó cSAH en el 22,6 %.

Se observaron microhemorragias lobares en el 77,4 %, hecho que permite establecer el diagnóstico de “probable AAC”.

Se vieron microinfartos corticales en el 74,2 % y siderosis cortical en el 41,9 %. Respecto a las WMH, en un 61,3% de los pacientes. Por último, se encontraron infartos lacunares en el 24,6 % (Tabla 3).

En la Figura 13, se ven de forma ilustrada los distintos hallazgos en la neuroimagen, junto con las frecuencia y número que hemos encontrado en la serie de pacientes.

Figura 13. Representación esquemática de los hallazgos de la neuroimagen



^a EPVS: Espacios perivasculares aumentados en el centro semioval / ^b Cortical thinning: Atrofia cortical

Tabla 3. Frecuencia de hallazgos en la RMN craneal

		N	%
RM	Sí	62	54,4
	No	52	45,6

Hemorrágicos	ICH lobar	49	79
	cSAH	14	22,6
	Microhemorragias	48	77,4
	Siderosis cortical superficial	26	41,9
No hemorrágicos	Microinfartos corticales	46	74,2
	WMH	38	61,3
	Infartos lacunares	15	24,2

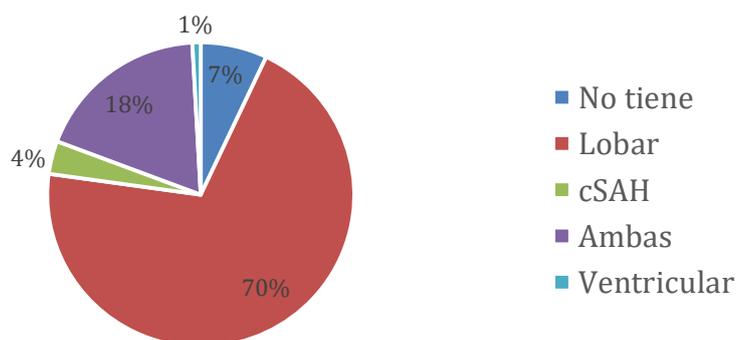
7.4. Caracterización de las hemorragias

Los tipos de hemorragias identificados y sus frecuencias de recogen en la figura 14. El tipo de hemorragia más frecuente fue la hemorragia lobar, objetivable en 80 pacientes (70,2 %). Cuatro pacientes (3,5 %) debutaron con cSAH, mientras que 21 (18,4 %) presentaron ambos tipos de hemorragias, lobar y cSAH (Figura 14).

Según su localización, las hemorragias tenían la siguiente distribución (Figuras 15-17). La localización parietal fue la más frecuente: 21 hemorragias (18,4 %) eran exclusivas de este lóbulo, aunque su número asciende hasta 50 (43,9 %) si contamos las hemorragias que abarcan distintos territorios (fronto – parietal, parieto – temporal, parieto – occipital, fronto – parieto – temporal, parieto – temporo – occipital) (Figura 15).

Le sigue en frecuencia las hemorragias de localización en el lóbulo frontal: 36 hemorragias (31.6 %) eran exclusivas de este lóbulo, aunque su número asciende hasta 42 (36,9 %) si contamos las hemorragias que abarcan distintos territorios (fronto – parietal, fronto – parieto – temporal, frontoinsular) (Figura 15).

Figura 14. Frecuencias según tipo de hemorragia



Continúa la localización occipital: 12 hemorragias (10,5 %) son exclusivas de este lóbulo, aunque su número asciende hasta 33 (28,9 %) si contamos las hemorragias que abarcan distintos territorios (parieto – occipital, temporo – occipital, parieto – temporo – occipital) (Figura 16).

La menos frecuente fue la localización temporal: 2 hemorragias (1,8 %) son exclusivas de este lóbulo, aunque su número asciende hasta 16 (14,1%) si contamos las hemorragias que abarcan distintos territorios (parieto – temporal, temporo – occipital, fronto – parieto – temporal, parieto – temporo – occipital) (Figura 17).

Figura 15. Plano axial de TAC representando una hemorragia frontal (F) y otra parietal (P) con los datos de su frecuencia en esta serie

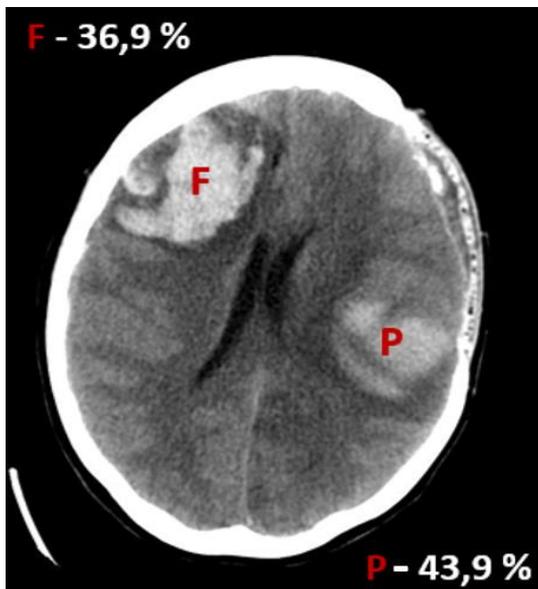


Figura 16. Plano axial de TAC representando una hemorragia occipital (O) con los datos de su frecuencia en esta serie

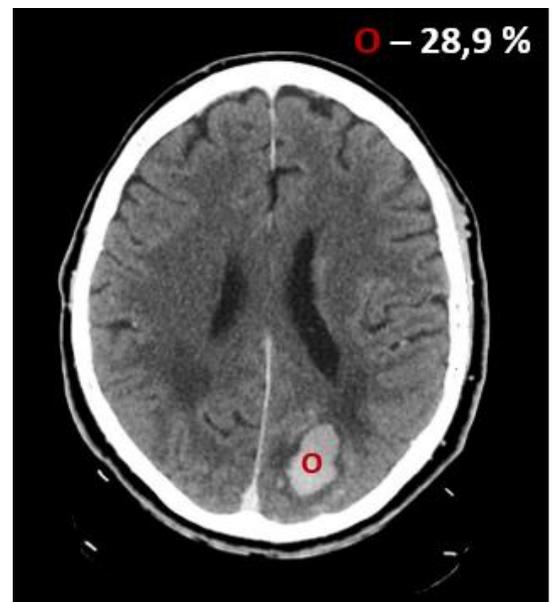
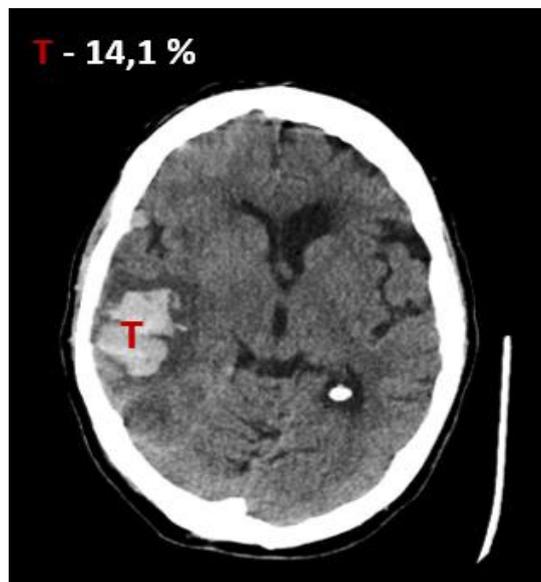


Figura 17. Plano axial de TAC representando la frecuencia una hemorragia temporal (T) con los datos de su frecuencia en esta serie



Por último, se presenció una hemorragia de localización cerebelosa y una hemorragia intraventricular.

Observamos si había presencia de varias hemorragias simultáneas en el primer ingreso, confirmando que 29 pacientes (25,4 %) presentaban mínimo dos o más hemorragias en el primer episodio hemorrágico. La localización de estas hemorragias múltiples fue de predominio parieto – temporal, presentándose en esta localización un 66,5 % de los casos.

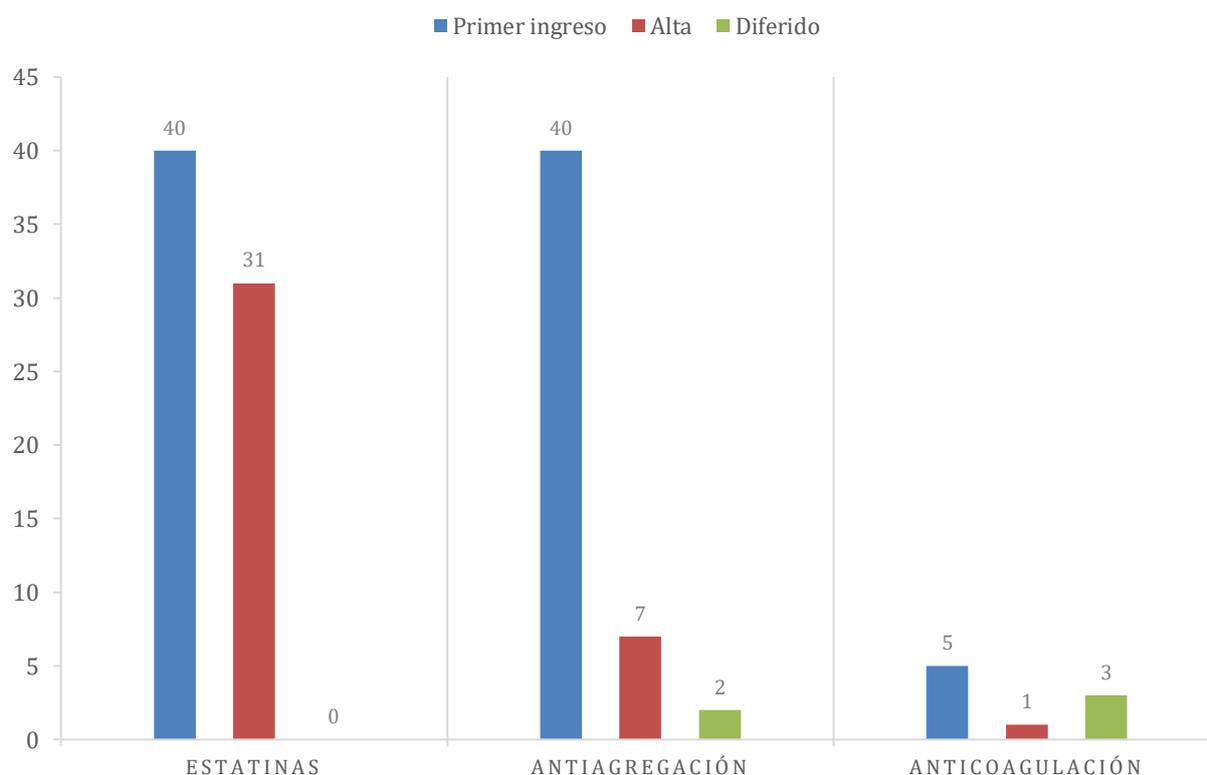
7.5. Medidas de tratamiento instauradas

Todas las medidas de tratamiento instauradas se recogen en la Tabla 4.

Un 10,4% de los pacientes requirió ingreso en UCI, bien en el primer episodio o en las recurrencias. Seis pacientes (5,3%) fueron intervenidos quirúrgicamente para drenar el hematoma.

Al alta, se suspendió el tratamiento con estatinas en 9 pacientes (22,5%). Se suspendió el tratamiento antiagregante en el 90% de los casos y el tratamiento anticoagulante en el 80% de los casos (Figura 14).

Figura 14. Tratamiento médico en “Primer ingreso”, “Alta” e “Introducción diferida”



Por último, se estudió el porcentaje de los pacientes que sobrevivieron el primer ingreso a los que se les recetó anticoagulación o antiagregación de forma diferida (ya sea en posteriores consultas o ingresos posteriores), encontrando un 1,8 % y un 7,0 %, respectivamente.

Tabla 4. Tratamientos instaurados en el primer ingreso

		N	%
Invasivo	UCI	12	10,4
	Neurocirugía	6	5,3
Al alta	Estatinas	31	27,2
	Antiagregación plaquetaria	7	6,1
	Anticoagulación	1	0,9
Diferido	Antiagregación plaquetaria	2	1,8
	Anticoagulación	8	7,0

7.6. Pronóstico: recurrencia de las hemorragias y mortalidad

El 23,7% de los pacientes presentó alguna recurrencia hemorrágica.

El número medio de recurrencias fue 1,6. El mayor número de recurrencias en un paciente fueron 5. El tiempo medio que transcurrió entre las recurrencias fue de 21 ± 20 meses. El 7 % de los pacientes recurrieron en los primeros 6 meses, 11,4 % en el primer año, 15,8 % en los dos primeros años y 22,9 % en los primeros 5 años.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la edad y la presencia de recurrencias. Una menor edad se asociaba a una probabilidad mayor de recurrencia ($p < 0,004$).

Encontramos mediante una prueba de X^2 una relación estadísticamente significativa entre la presencia de TFNEs y las recurrencias. Sin embargo, esta asociación se perdía cuando se realizaba un análisis de regresión logística, que incluía la edad, TFNEs, estatinas tras alta, deterioro cognitivo y antiagregación tras alta, siendo la única variable asociada a las recurrencias la edad.

Veintidós pacientes de esta serie (19,3 %) fallecieron, 14 de ellos durante el primer ingreso y los 8 restantes en un ingreso posterior por recurrencia hemorrágica. Un total de 57 pacientes (50 %) habían fallecido en el momento de finalizar el estudio, incluidas causas diferentes a la AAC. El tiempo medio hasta el fallecimiento en este grupo fue de $13,7 \pm 20,1$ meses.

Tabla 5. Recurrencias y mortalidad

Recurrencias	N	%
Nº de recurrencias	27	23,7
Tiempo medio	21 ± 20 meses	
Mortalidad	N	%
Primer ingreso	14	12,3
Recurrencia	8	7,0
Supervivencia	13,7 ± 20,1 meses	

Se observó que hay una asociación estadísticamente significativa entre el número de recurrencias y la mortalidad ($p < 0,002$). El resto de las variables no influyeron de manera significativa sobre este parámetro en el análisis de regresión.

8. Discusión

Durante el periodo 2011-2020 se realizaron un total de 114 nuevos diagnósticos de AAC en el HUMV, con una tendencia claramente creciente en los últimos años. Según estos datos la incidencia media anual en la última década sería de aproximadamente 4 casos por 100.000 habitantes/año, que ascendería a 7 si tomamos solo los datos del último año analizado, el 2020. Son escasos los trabajos de la literatura en los que se analiza en series clínicas la incidencia de hemorragia cerebral asociada a AAC. En uno de ellos se recogen cifras de incidencia similares a las nuestras de 5,8 casos/100.000 hab/año ³³. Existen varias razones que podrían explicar el incremento observado en el número de diagnósticos en los últimos años. Uno de ellos sería la introducción en el año 2010 ^{10,38} de los nuevos criterios modificados de Boston, que permiten aumentar la sensibilidad diagnóstica y diagnosticar AAC en ausencia de hemorragia lobar, solo con la presencia de microhemorragias lobares y cSS. Por otro lado, la introducción en la RM de nuevas secuencias potenciadas en T2* o SWI permite visualizar con mayor facilidad precisamente estos depósitos de hemosiderina en forma de microhemorragias o siderosis superficial. Por otro lado, ha influido seguramente también el reciente cambio en el sistema de codificación, pasando del CIE-9 al CIE-10, en el año 2016. En este último se reconoce a la AAC como una entidad propia y con un número de codificación específico, mientras que en la CIE – 9 no se recoge dentro de ninguna codificación. Es posible que hasta el año 2016 algunos de los casos de AAC no hayan sido correctamente codificados y hayan por tanto escapado a nuestra búsqueda. Por último, se ha producido en los últimos años un incremento notable en el conocimiento y conciencia de esta enfermedad entre los profesionales. Como reflejo de ello, en la base de datos PubMed, durante el periodo 2011 – 2015, se publicaron 899 artículos sobre la AAC, mientras que entre 2016 – 2020, se publicaron 1191, alcanzando 1483 si contamos el año 2021. Por último, no podemos descartar que parte del incremento observado en los registros diagnósticos tenga que ver con un aumento real de la incidencia asociado al envejecimiento de la población o a otros factores.

En nuestra serie, la edad media de los pacientes es cercana a los 78 años y la distribución por sexos fue sin claras diferencias entre ambos, aunque un leve predominio del sexo masculino. Dos de cada tres pacientes eran hipertensos, aproximadamente un 40% recibían tratamiento antiagregante o anticoagulante y un 47% tenían deterioro cognitivo (con diagnóstico de Alzheimer en un 20%). Hay series de casos con un leve predominio del sexo femenino, y con una edad media de diagnóstico levemente menor, 72 años. En un estudio que comparaba una cohorte de pacientes con AAC esporádico con la forma hereditaria HCHWA-D (Dutch), se observó una frecuencia de 61% de hipertensos y un mayor número de FRCV en el primer grupo, principalmente asociado a la mayor edad ⁴². Es importante mantener un buen control de la TA, ya que presiones bajas han demostrado reducir el riesgo de ICH en AAC ⁴³.

La categoría diagnóstica más frecuente fue “Probable AAC” (52,6%), seguido de “Posible AAC” (37,7%). Esta elevación de la especificidad diagnóstica ha sido descrita en otros estudios que comparan los antiguos criterios de Boston con los modificados,

estableciendo que se deben introducir otros marcadores (biomarcadores, radiológicos) en los criterios diagnósticos ^{39,10}. Es destacable que una de las pacientes dentro de la categoría “AAC definitiva” es sugestiva de presentar una forma hereditaria de AAC. Presentaba únicamente afectación capilar/arteriolar del parénquima, de localización cortical y cerebelosa, en ausencia de placas seniles y degeneración neurofibrilar. Este depósito característico está descrito en casos de AAC con mutación en APP: L705V ⁴⁰ y E693K ⁴¹.

La forma de presentación más frecuente fue una hemorragia lobar o lobar con extensión intraventricular, en más del 90% de los casos, siendo las que afectaban al lóbulo parietal las más frecuentes. Un 25% de los casos se presentaron con hemorragias simultáneas de diferente localización. Solo un 3,5% de los pacientes de nuestra serie debutaron con una cSAH aislada, si bien hasta un 18,4% tenían una cSAH acompañando a una hemorragia lobar. Nueve pacientes a los que se les realizó RM pero no tenían hemorragia lobar ni cSAH fueron diagnosticados por la presencia de microhemorragias, siderosis superficial o estudio histológico.

Al igual que en nuestra serie en otras la hemorragia lobar es también la forma de presentación más frecuente de la AAC ²⁸, afectando con mayor frecuencia a las regiones corticales posteriores. En nuestra serie, aunque la localización más frecuente fue la parietal, muchas de las hemorragias eran extensas y comprendían varios lóbulos cerebrales. En alguna serie autopsica se recoge una frecuencia similar de hemorragia de localización frontal y parietal ³⁴. En otra serie, frecuencia de hemorragia frontal se aproxima a la observado, pero la frecuencia de localizaciones parietal es inferior respecto a nuestra serie (18 % - 43,9 %, respectivamente) ⁴². Las hemorragias cerebelosas son menos frecuentes en la AAC, sin embargo, tal y como se recoge en un paciente de nuestra serie, éstas pueden ocurrir. La presencia de hemorragias simultáneas fue superior a lo observado en alguna serie de casos ⁴².

Sorprende la baja tasa de TFNEs encontrados en nuestra serie, menor del 2% y significativamente menor de lo encontrado en otros estudios donde cifras de hasta el 14,5 %, siendo la presentación clínica más frecuente después de la hemorragia lobar. La causa más probable de estas diferencias es el infradiagnóstico, dado que el diagnóstico diferencial de los TFNEs es amplio (AIT, migraña con aura o ataques epilépticos focales). Su diagnóstico debe estar ligado a la AAC, por lo que, si a un paciente con clínica compatible, sin hemorragia lobar demostrable en TAC, no se le realiza una RM no podrá ser diagnosticado. En un estudio prospectivo que incluía pacientes con clínica sugestiva de isquemia cerebral transitoria a los que se les realizó una RM posterior, se estimó que la proporción de AIT que realmente son TFNEs es de un 1 % (4/416). También, la falta de criterios diagnósticos propios para esta entidad hace más complejo su diagnóstico. ⁹

18

Como se explicaba en párrafos anteriores el mayor uso de la RMN como método diagnóstico ha permitido ampliar la sensibilidad diagnóstica para detectar la AAC y diagnosticarla incluso en ausencia de hemorragia lobar. En nuestra serie se realizó una RMN a poco más de la mitad de los pacientes. Además de las hemorragias lobares

explicadas anteriormente se detectaron microhemorragias lobares en más de $\frac{3}{4}$ partes de los pacientes. Estas microhemorragias lobares poseen un gran valor predictivo positivo (> 87%) así como una gran especificidad (>90%), incluso en pacientes sin hemorragia lobar^{10,37}. La frecuencia de pacientes que tenían siderosis cortical superficial en la RMN (41,9 %) es similar a la observada en otros estudios (entre un 40 y 60 %), y ligeramente superior a lo encontrado en un metaanálisis reciente (34%)^{13,20}. Por otro lado, las WMH se encontraron en el 61,3 % de los pacientes. Aunque es un hallazgo visible de la AAC, es una entidad poco específica, que se puede observar tanto en otras patologías como en pacientes de edad avanzada como hallazgo casual.

Respecto a la frecuencia de infartos lacunares identificados en la RMN de los pacientes de nuestra serie (24,2%) merece la pena destacar un estudio en el que se realizó una RMN craneal a 3660 participantes mayores de 65 años y en el que se encontró que el 23% presentaban uno o más infartos lacunares²². Estos datos ponen de manifiesto que los infartos lacunares son más característicos de entidades no relacionadas con la AAC, como la arteriopatía hipertensiva. Por el contrario, los microinfartos corticales son más propios de AAC, habiéndose identificado en el 61,8 % de los pacientes con AAC en una serie de 91 casos, porcentaje similar, aunque algo inferior al observado en nuestra serie (74,2 %) ^{23,2}.

Respecto al manejo de los pacientes hay que destacar que menos de uno de cada diez pacientes requirieron ingreso en UCI y solo un 5% fueron intervenidos quirúrgicamente. Esta baja necesidad de vigilancia intensiva y neurocirugía tiene que ver probablemente con dos hechos. El primero la edad avanzada de los pacientes y el aumento de la morbimortalidad asociada a la estancia en UCI o a la cirugía en este contexto. El segundo puede tener que ver con el conocido mejor pronóstico que las hemorragias secundarias a AAC tiene en comparación con las hemorragias de otra naturaleza²⁷.

Tiene interés comentar también, por la controversia existente en la literatura, el manejo que se hizo del tratamiento antiagregante/anticoagulante o con estatinas que tomaban los pacientes. Se suspendió la antiagregación o la anticoagulación en aproximadamente un 90% de los casos. Por otro lado, al alta continuaron con estatinas un 75 % de los pacientes. El uso de tratamientos antiagregantes o anticoagulantes tras una hemorragia cerebral en el contexto de una AAC es controvertido. Un metaanálisis reciente demostró que la reintroducción de anticoagulantes orales, principalmente Warfarina, está asociado con un descenso de la mortalidad y de ictus isquémicos sin un aumento del riesgo de recurrencia de ICH independientemente del tipo de esta, incluyendo hemorragias lobares por AAC. También, es importante tener en cuenta que la evidencia acerca del beneficio de la anticoagulación en pacientes con FA, basada en ensayos clínicos aleatorizados, es mayor que la que relaciona el uso de anticoagulantes con el riesgo de hemorragia lobar en AAC, basada en estudios observacionales con muestras reducidas³⁰. Sin embargo, en otros estudios más antiguos afirman que el uso de warfarina aumenta la frecuencia y la severidad de las hemorragias cerebrales relacionadas con AAC. En el caso de la reintroducción de estatinas, también se ha observado que no aumentan los marcadores radiológicos de AAC ni tienen un impacto

significativo en el riesgo de hemorragia lobar o empeoramiento del pronóstico ^{24,25}. Es necesario personalizar la toma de decisiones, valorando el riesgo isquémico/hemorrágico en cada paciente (utilizando escalas como CHA₂DS₂ – VaSc y HAS – BLED, teniendo en cuenta que esta puede infraestimar el riesgo de recurrencia hemorrágica en pacientes con AAC ⁴⁵). En el caso de rigurosa necesidad de anticoagulación, se debe intentar instaurar medidas con menor riesgo hemorrágico, como NACOs u oclusión de la orejuela izquierda, en aquellos casos en los que sea posible.

La tasa de recurrencias hemorrágicas encontrada en nuestra serie, aproximadamente 1 de cada 4 pacientes (23,7%), fue del 11,4 % al año, 15,8 % a los dos años y 22,9% a los 5 años. Similar a lo observado en otras, en las que se recogen tasas de recurrencia del 21% a los dos años del evento índice, alcanzando el 24% en una media de 2,6 años, aunque con una tasa levemente superior a la encontrada, mientras que en otros estudios han encontrado una tasa de recurrencia menor, del 10% al año ^{2,20}. El tiempo medio entre las recurrencias fue de 21 meses con un rango entre 2 y 79,5 meses, similar a lo encontrado en otras series ^{2,20}.

En cuanto a los posibles factores que pudieran relacionarse con una mayor o menor tasa de recurrencia nosotros estudiamos aquellos biológicamente plausibles como la edad, el sexo, la presencia de HTA o la toma de antiagregantes, anticoagulantes o estatinas y otros identificados en la literatura como la presencia de hemorragia subaracnoidea o siderosis cortical ^{16,29}. Observamos que únicamente la edad se relacionó con una mayor probabilidad de recurrencia, pero a diferencia de algún otro estudio en sentido inverso ²⁹. En nuestro estudio fue la edad menor la que se asoció a una mayor probabilidad de recurrencia. Podría argumentarse para explicar esta asociación el hecho de que los pacientes con mayor edad tendrían mayor probabilidad de fallecer antes que los más jóvenes y por tanto estos últimos al tener más tiempo de vida tendrían mayores probabilidades de sufrir una recurrencia hemorrágica.

En nuestro estudio no encontramos una asociación entre la presencia de siderosis cortical y la probabilidad de recurrencia como si han identificado otros autores ¹³. En uno de estos trabajos la incidencia de hemorragia lobar era de 11,1 % al año en pacientes con presencia de siderosis ¹⁶.

Por último, la tasa de mortalidad de los pacientes de nuestra serie fue del 12,3% en el primer ingreso, aumentando hasta el 19,3% si contamos las recurrencias. Estas cifras son similares a las descritas en otras series de casos, que varían entre el 10 y el 30% ²¹. En todo caso estas cifras parecen inferiores a las cifras de mortalidad atribuidas a las hemorragias intracerebrales de otra naturaleza, en las que se recogen cifras de mortalidad del 40% en el primer mes ³². Estos datos apoyarían la idea de que las hemorragias cerebrales lobares que ocurren en el contexto de la ACC tendrían un mejor pronóstico ²⁷. Se observó que hay una asociación estadísticamente significativa entre el número de recurrencias y la mortalidad, hecho importante porque las medidas deben enfocarse a prevenir el máximo número de recurrencias que sea posible.

9. Conclusiones

- 1) Se han identificado 114 casos de angiopatía amiloide cerebral en la última década en el HUMV.
- 2) El número se ha duplicado en la segunda mitad de la última década con respecto a la primera.
- 3) Los cambios en la clasificación CIE, la generalización del uso de la RMN, el mayor conocimiento de la enfermedad o el envejecimiento de la población son los factores que podrían explicar este incremento diagnóstico.
- 4) La edad media de los pacientes fue de 78 años, sin clara predominancia de género y con datos de deterioro cognitivo en cerca de la mitad de los casos.
- 5) La forma de presentación más frecuente, en 9 de cada 10 pacientes, fue una hemorragia lobar, con mayor frecuencia afectando al lóbulo parietal. Una pequeña proporción se presentaron en forma de hemorragia subaracnoidea cortical aislada y uno de cada cuatro pacientes con hemorragias simultáneas.
- 6) La frecuencia de TFNEs fue baja, menor del 2%.
- 7) En la RMN los hallazgos más frecuentes fueron la hemorragia lobar, las microhemorragias y los microinfartos corticales (~ 80%) seguidos de la siderosis cortical (~ 40%) y la hemorragia subaracnoidea cortical (~ 20%).
- 8) La tasa de recurrencia fue del 28% y el tiempo medio de 21 meses, con un amplio rango. El número de recurrencias varió entre 1 y 5, con una media de 1,6.
- 9) Únicamente la edad menor se correlacionó con una mayor tasa de recurrencia.
- 10) Se retiró el tratamiento antiagregante o anticoagulante en 9 de cada 10 casos mientras que se mantuvieron las estatinas en 3 de cada 4.
- 11) La baja mortalidad durante el primer episodio (12%), la necesidad de ingreso en UCI (10%) y de tratamiento neuroquirúrgico (5%) sugieren un mejor pronóstico de este tipo de hemorragias.

10. Agradecimientos

Primero de todo, agradecer al Dr. Jon Infante Ceberio, tutor y guía de este trabajo, por su apoyo y disponibilidad en todo momento.

Gracias a mis padres, Rosa y Javier, por su amor incondicional durante toda la vida, por el esfuerzo y sacrificio que han realizado siempre por mí, por ser las mejores personas que conozco; a mis abuelos, Nati, Luisa, Pepe y Kiki, cuyo cariño es infinito sin pedir nunca nada a cambio; y a toda mi familia.

Gracias a todos mis amigos y amigas, con los que he compartido todo. Quiero destacar a mis compañeros de piso, Juancar y Javi, con los que he convivido día a día estos seis años y han hecho de esta etapa de mi vida lo más feliz que podría haber sido, y a Jaime, Javi B, Lauri y Paula, mis compañeros de vida.

Gracias a todas las personas que me han acompañado en este maravilloso viaje.

11. Bibliografía

1. Biffi A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: a systematic review. *J Clin Neurol* 2011; 7:1 – 9.
2. Charidimou A, Boulouis G. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *BRAIN* 2017; 140: 1829 – 1850.
3. Boyle PA, Yu L, Wilson RS, et al. Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age. *Ann Neurol* 2018; 83: 74 – 83.
4. Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, et al. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol* 2011; 69: 320 – 327.
5. Kamara DM, Gangishetti U, Gearing M, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy: Similarity in African Americans and Caucasians with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2018; 62:1815 – 1826.
6. Gatti L, Tinelli F, et al. Understanding the Pathophysiology of Cerebral Amyloid Angiopathy. *Int. J. Mol. Sci* 2020; 21: 3435.
7. Boulouis G, Charidimou A, et al. Sporadic Cerebral Amyloid Angiopathy: Pathophysiology, Neuroimaging Features, and Clinical Implications. *Semin Neurol* 2016; 36:233 – 243.
8. Masahito Y, Tsuyoshi H, Kenji S. Acquired cerebral amyloid angiopathy: An emerging concept. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2019; 168: 85 – 95.
9. Smith E, Charidimou A, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy – Related Transient Focal Neurologic Episodes. *Neurology* 2021; 97: 231 – 238.
10. Greenberg S, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke* 2018; 49: 491 – 497.
11. Greenberg S, Bacskai B, et al. Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease – one peptide, two pathways. *Nat Rev Neurol* 2020; 16: 30 – 42.
12. Rudolf D, Ghebremedhin E, et al. Two types of sporadic cerebral amyloid angiopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 282 – 293.
13. Charidimou A, Jäger RH, Fox Z, et al. Prevalence and mechanisms of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2013; 81:626 – 632.

14. Inoue Y, Ando Y, et al. Current Management and Therapeutic Strategies for Cerebral Amyloid Angiopathy. *Int J Mol Sci* 2021; 22:3869.
15. DeSimone CV, Graff-Radford J, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy: Diagnosis, Clinical Implications, and Management Strategies in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017;70: 1173 – 1182.
16. Charidimou A, Boulouis G, et al. Cortical superficial siderosis and bleeding risk in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2019; 93: 2192-2202.
17. Mehndiratta P, Manjila S, Ostergard T, Eisele S, Cohen ML, Sila C, Selman WR. Cerebral amyloid angiopathy-associated intracerebral hemorrhage: pathology and management. *Neurosurg Focus* 2012; 32: E7.
18. Zerna C, Modi J, Bilston L, Shoamanesh A, Coutts SB, Smith EE. Cerebral microbleeds and cortical superficial siderosis in patients presenting with minor cerebrovascular events. *Stroke* 2016; 47:2236 – 2241.
19. Boyano I, Bravo N, Miranda J, Gil-Gregorio P, Olazarán J. Brain microbleeds: Epidemiology and clinical implications. *Neurologia (Engl Ed)* 2018; 33:515 – 525.
20. Charidimou A, Boulouis G, Roongpiboonsopit D, et al. Cortical superficial siderosis and recurrent intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy: Large prospective cohort and preliminary meta-analysis. *Int J Stroke* 2019; 14:723 – 733.
21. Kase CS, Williams JP, Wyatt DA, Mohr JP. Lobar intracerebral hematomas: clinical and CT analysis of 22 cases. *Neurology* 1982; 32:1146 – 1150.
22. Longstreth WT Jr, Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 1998; 55:1217 – 1225.
23. Kövari E, Herrmann FR, Hof PR, Bouras C. The relationship between cerebral amyloid angiopathy and cortical microinfarcts in brain ageing and Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013; 39:498 – 509.
24. Katsanos AH, Lioutas VA, Charidimou A, et al; International META-MICROBLEEDS Initiative. Statin treatment and cerebral microbleeds: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2021; 420:117224.
25. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43:2149 – 2156.

26. Banerjee G, Carare R, et al. The increasing impact of cerebral amyloid angiopathy: essential new insights for clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 982 – 994.
27. Nagaraja N, Patel UK. Disparities in diagnosis of cerebral amyloid angiopathy based on hospital characteristics. *J Clin Neurosci.*2021; 89:39 – 42.
28. Samarasekera N, Smith C, Al-Shahi Salman R. The association between cerebral amyloid angiopathy and intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:275 – 281.
29. Boulouis G, Charidimou A, et al. Hemorrhage recurrence risk factors in cerebral amyloid angiopathy: Comparative analysis of the overall small vessel disease severity score versus individual neuroimaging markers. *J Neurol Sci* 2017; 380:64 – 67.
30. Charidimou A, Shoamanesh A, et al. Cerebral amyloid angiopathy, cerebral microbleeds and implications for anticoagulation decisions: The need for a balanced approach. *Int J Stroke* 2018; 13:117 – 120.
31. Li L, Luengo-Fernandez R, Zurbier SM, et al. Ten-year risks of recurrent stroke, disability, dementia and cost in relation to site of primary intracerebral haemorrhage: population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91:580 – 585.
32. Pinho J, Costa AS, Araújo JM, Amorim JM, Ferreira C. Intracerebral hemorrhage outcome: A comprehensive update. *J Neurol Sci* 2019; 398:54 – 66.
33. Yakushiji Y, Tanaka J, Wilson D, Charidimou A, Noguchi T, Kawashima M, Nishihara M, Best J, Ide T, Nagaishi Y, Mizoguchi M, Hara H, Werring DJ. Proportion of intracerebral haemorrhage due to cerebral amyloid angiopathy in the East and West: Comparison between single hospital centres in Japan and the United Kingdom. *J Neurol Sci* 2020; 416:117037.
34. Masuda J, Tanaka K, Ueda K, Omae T. Autopsy study of incidence and distribution of cerebral amyloid angiopathy in Hisayama, Japan. *Stroke* 1988; 19:205 – 210.
35. Izumihara A, Ishihara T, Iwamoto N, et al. Postoperative outcome of 37 patients with lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 1999; 30:29 – 33.
36. Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, Greenberg SM. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology* 2000; 55:947 – 951.

37. Martinez-Ramirez S, Romero JR, Shoamanesh A, et al. Diagnostic value of lobar microbleeds in individuals without intracerebral hemorrhage. *Alzheimers Dement*. 2015; 11:1480 – 1488.
38. Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, van Buchem MA, Bruckmann H, Greenberg SM. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010; 74:1346 – 1350.
39. Charidimou A, Frosch MP, et al; International CAA Association. Advancing diagnostic criteria for sporadic cerebral amyloid angiopathy: Study protocol for a multicenter MRI-pathology validation of Boston criteria v2.0. *Int J Stroke* 2019; 14:956 – 971.
40. Obici L, Demarchi A, de Rosa G, Bellotti V, Marciano S, Donadei S, Arbustini E, Palladini G, Diegoli M, Genovese E, Ferrari G, Coverlizza S, Merlini G. A novel AbetaPP mutation exclusively associated with cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2005; 58:639 – 644.
41. Bugiani O, Giaccone G, et al. Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis associated with the E693K mutation of APP. *Arch Neurol* 2010; 67:987 – 995.
42. van Etten ES, Gurol ME, van der Grond J, et al. Recurrent hemorrhage risk and mortality in hereditary and sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2016; 87:1482 – 1487.
43. Yamada M. Brain hemorrhages in cerebral amyloid angiopathy. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39:955 – 962.
44. Carmona-Iragui M, Videla L, Lleó A, Fortea J. Down syndrome, Alzheimer disease, and cerebral amyloid angiopathy: The complex triangle of brain amyloidosis. *Dev Neurobiol* 2019; 79:716 – 737.
45. Ward R, Ponamgi S, DeSimone CV, English S, Hodge DO, Slusser JP, Graff-Radford J, Rabinstein AA, Asirvatham SJ, Holmes D Jr. Utility of HAS-BLED and CHA₂DS₂-VASc Scores Among Patients With Atrial Fibrillation and Imaging Evidence of Cerebral Amyloid Angiopathy. *Mayo Clin Proc* 2020; 95:2090 – 2098.
46. Schrag M, Kirshner H. Neuropsychological Effects of Cerebral Amyloid Angiopathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016; 16:76.