ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tratamiento con glucocorticoides en pacientes con inflamación relacionada a angiopatía amiloide cerebral: ¿qué tan útil son?

Glucocorticoid therapy in patients with cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: how useful are they?

Yelson Picón-Jaimes[1], Valentina Mendoza-Gallego[2], Ernesto Jaramillo-Valenzuela[3], Angie Monroy-Martínez[4], Andrés Ortega-Ovalle[5], Freddy Navarro-Bautista[6], Andrea Contreras-Castillo[6], Hernando Marín-Calderón[7]

[1]Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas, Capitulo Futuros Cirujanos, Asociación Colombiana de Cirugía, Santiago, Chile.
[2]Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Pereira, Colombia.
[3]Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Villavicencio, Colombia.
[4]Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Juan N Corpas, Bogotá, Colombia.
[5]Facultad de Medicina, Universidad Libre, Barranquilla, Colombia.
[6]Facultad de Medicina, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.
[7]Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, Bogotá, Colombia.

Resumen

Objetivo. El objetivo de esta revisión consiste en analizar la evidencia más reciente sobre la utilidad de los glucocorticoides en pacientes con Inflamación relacionada a Angiopatía Amiloide Cerebral (IrAAC). **Métodos.** Revisión sistemática. Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en los motores de búsqueda y bases de datos bases de datos PubMed, ScienceDirect, Embase, EBSCO y MEDLINE, incluyendo cualquier artículo relacionado con la evaluación de la utilidad, eficacia o seguridad de los glucocorticoides sobre la inflamación de angiopatía amiloide cerebral, sería incluido, dando prioridad a los estudios originales y a las revisiones sistemáticas y meta-análisis. **Resultados**. Se encontró que, la evidencia actual sobre su uso es limitada, derivando principalmente de casos reporte, series de casos y estudios retrospectivos. No obstante, parece ser que estos agentes ocasionan una respuesta favorable con solución parcial de las manifestaciones neurológicas de manera inmediata y/o progresiva a mediano y largo plazo, así como de los cambios anormales imagenológicos, dados por edema vasogénico y microsangrados corticales y subcorticales, aunque la mejoría de este último, no es muy marcado. **Conclusión**. La evidencia actual sobre el uso de glucocorticoides y su impacto sobre desenlaces clínicos y neuroimagenológicos es limitada

Palabras clave: corticoesteroides, inflamación, angiopatía amiloide cerebral, demencia vascular, enfermedad de alzheimer. Fuente (DeCS)

Abstract

Objective. The objective of this review is to analyze the most recent evidence on the usefulness of glucocorticoids in patients with Inflammation Related to Cerebral Amyloid Angiopathy (IrCAA). **Methods.** Systematic review. A bibliographic search was carried out in the search engines and databases PubMed, ScienceDirect, Embase, EBSCO and MEDLINE databases, including any article related to the evaluation of the usefulness, efficacy or safety of glucocorticoids on inflammation of the cerebral amyloid angiopathy, would be included, giving priority to original studies and systematic reviews and meta-analyses. **Results**. It was found that the current evidence on its use is limited, deriving mainly from case reports, case series and retrospective studies. However, it seems that these agents cause a favorable response with partial resolution of the neurological manifestations immediately and/or progressively in the medium and long term, as well as abnormal imaging changes, given by vasogenic edema and cortical and subcortical microbleeds. although the improvement of the latter is not very marked. **Conclusion**. Current evidence on the use of glucocorticoids and their impact on clinical and neuroimaging outcomes is limited.

Keywords: adrenal cortex hormones, inflammation, cerebral amyloid angiopathy, vascular dementia, alzheimer disease. Source (DeCS)

Citar como: Picón-Jaimes YA, Mendoza-Gallego V, Jaramillo-Valenzuela E, Monroy-Martínez AL, Ortega-Ovalle AD, Navarro-Bautista FE, Contreras-Castillo AP, Marín-Calderón HJ. Tratamiento con glucocorticoides en pacientes con inflamación relacionada a angiopatía amiloide cerebral: ¿qué tan útil son?. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]; 2022; 6(4): 215-223. https://doi.org/10.35839/repis.6.4.1553

Correspondencia a: Yelson Alejandro Picón Jaimes; Correo: colmedsurg.center@gmail.com.

Orcid: Picón Jaimes Y.A.: https://orcid.org/0000-0002-7498-5346
Mendoza Gallego V.: https://orcid.org/0000-0003-1819-2699
Jaramillo Valenzuela E.: https://orcid.org/0000-0001-5347-7468
Monroy Martínez A.L.: https://orcid.org/0000-0003-3190-673X
Ortega Ovalle A.D.: https://orcid.org/0000-0001-8898-737X
Navarro Bautista F.E.: https://orcid.org/0000-0002-6086-9408
Contreras Castillo A.P.: https://orcid.org/0000-0001-8788-693X
Marín Calderón H.J.: https://orcid.org/0000-0001-8583-1732

Conflicto de interés: Los autores niegan conflictos de interés.

Financiamiento: Autofinanciado

Editor: Jarvis Raraz, UNHEVAL

Recibido: 27 de agosto de 2022
Aprobado: 27 de octubre de 2022
En línea: 30 de octubre de 2022

Coyright: 2616-6097/©2022. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.

Introducción

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades neurológicas constituyen más del 5% del total de la carga de enfermedad global, destacándose los desórdenes cerebrovasculares (produciendo 53.815 DALYs [Años de Vida Ajustados por Discapacidad]) y la enfermedad de Alzheimer y otras demencias[1], estimándose que para el año 2030, seguirán siendo las principales causas de discapacidad, morbilidad y mortalidad neurológica, generando 60.864 y 18.394 DALYs (55% y 12% del total de DALYs), respectivamente[1-3]. Este comportamiento es más marcado en países de bajos y medianos ingresos, como los pertenecientes a Latinoamérica y el Caribe[1]. De no establecerse estrategias eficaces en el control de enfermedad neurológicas, los ataques cerebrovasculares y la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, constituirían juntas, el 97% de las muertes neurológicas[1-6].

La angiopatía amiloide cerebral (AAC) es una enfermedad vascular concentrada en pequeños vasos, fundamentalmente los localizados la región cortical y leptomeninges, causada por el depósito de la proteína β-amiloide en la media y adventicia[8,9]. Esta condición distingue dos principales subtipos, uno hereditario (asociado a entidades como el síndrome de down, donde puede existir mutación en el gen precursor de β-amiloide) y otro adquirido (asociado al envejecimiento y disfunción endotelial). El subtipo adquirido es el observado con frecuencia por medio del depósito de placas de esta proteína, en la enfermedad de Alzheimer[8,9]. Ahora bien, la Inflamación relacionada a Angiopatía Amiloide Cerebral (IrAAC), es un patrón clínico diverso y agresivo, que puede desencadenar y manifestarse a través de ataques cerebrovasculares tanto isquémicos como hemorrágicos, declive neurocognitivo y cambios conductuales a mediano y largo plazo, así como episodios de focalización neurológica[9]. Aunque en la actualidad existen herramientas imagenológicas que permiten observar de manera profunda la integridad vascular e incluso predecir la aparición de desórdenes vasculares mayores (por medio de neurogenómica y genética por neuroimágenes, estos estudios no han sido reproducidos ni validados en todas las poblaciones[10].

Esta condición en la mayoría de veces, es silente (a pesar de desarrollar de manera progresiva microsangrados cerebrales lobares múltiples, siderosis superficial cortical, atrofia o sangrado cortical) y, solo se identifica al presentarse la primera manifestación mayor, realizándose el diagnóstico presuntivo o probable[11]. Entonces, la IrAAC es un potencial factor de riesgo e intermediario fisiopatológico para aparición de desórdenes cerebrovasculares y enfermedad de Alzheimer y otras demencias[11]. Considerando la relevancia actual que tiene la IrAAC sobre la salud neurológica y carga de enfermedad global, el planteamiento de opciones diagnósticas y terapéuticas oportunas es una prioridad en salud pública. Los glucocorticoides, son agentes mencionados en más de una ocasión como una propuesta viable en el manejo de la IrAAC. No obstante, poco se ha revisado o analizado respecto al tema[12]. En la literatura habla hispana, no existen revisiones que hayan sintetizado evidencia relacionada. En base a lo anterior, el objetivo de esta revisión consiste en analizar la evidencia más reciente sobre la utilidad de los glucocorticoides en pacientes con IrAAC.

Materiales y métodos

Este informe de revisión sistemática, se realizó conforme a los ítems de referencia para publicar protocolos de revisión sistemática (PRISMA).

Criterios de elegibilidad

Como criterio de inclusión, se definió que cualquier artículo relacionado con la evaluación de la utilidad, eficacia o seguridad de los glucocorticoides sobre la inflamación de angiopatía amiloide cerebral, sería incluido, dando prioridad a los estudios originales y a las revisiones sistemáticas y meta-análisis. También, se incluyeron artículos relacionados con conceptos básicos sobre la fisiopatología de la enfermedad y datos epidemiológicos de desórdenes cerebrovasculares, enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Además, debían estar disponibles en texto completo. Como criterios de no inclusión, se estableció que no se incluirían los artículos publicados en un idioma distinto al español y al inglés. Teniendo en cuenta la amplitud del tema y la gran variedad de publicaciones, se incluyeron los artículos publicados entre 2000 y 2022.

Búsqueda o estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando términos de búsqueda como “Cerebral Amyloid Angiopathy-related Inflammation”, “Cerebral Amyloid Angiopathy”, “Inflammation” y “Glucocorticoids”, así como sinónimos, que se combinaron con los operadores booleanos "AND" y "OR", en los motores de búsqueda y bases de datos bases de datos PubMed, ScienceDirect, Embase, EBSCO y MEDLINE.

Selección de estudios y extracción de datos

Se identificaron un total de 92 artículos potencialmente relevantes, con una revisión del título y el resumen de todos ellos, de los que finalmente se incluyeron 7 artículos, tras su discriminación según los criterios de inclusión y no inclusión (Figura 1). Las estimaciones y cálculos encontrados se expresaron en sus medidas originales, ya sean frecuencias, porcentajes, intervalos de confianza (IC), diferencia de medias (DM), riesgo relativo (RR),

odds ratio (OR), tasa de incidencia (IRR) o *hazard ratio* (HR).

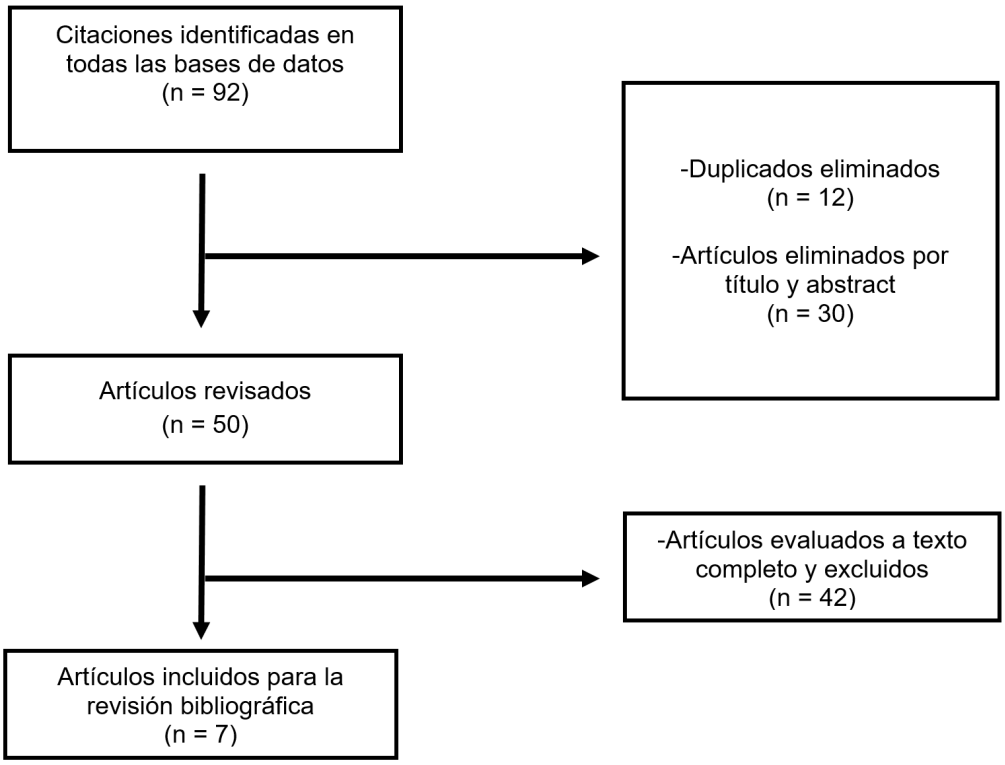

Figura 1. Flujograma de la revisión bibliográfica sobre tratamiento con glucocorticoides en pacientes con inflamación relacionada a angiopatía amiloide cerebral

Síntesis de resultados
Se realizó una síntesis narrativa formal de los datos obtenidos de los artículos seleccionados. Las síntesis se centraron de acuerdo al objetivo del estudio.

Evaluación de la calidad de estudio
Para la valoración de la calidad del estudio se evaluó a través de la metodología Grading of Recommendations Assessmet, Developmet and Evaluation (GRADE).

Resultados

Mecanismos celulares y moleculares relacionados a la patogenia de la inflamación relacionada a la angiopatía amiloide cerebral
En la actualidad, se sigue desconociendo con claridad la patogenia y fisiopatología celular y molecular, tanto de la AAC, como de la IrAAC[7]. Se han planteado 3 hipótesis: 1. Coexistencia de presencia de β-amiloide en vasos e inflamación vascular asociada, que precipita la vasculitis local; 2. Inflamación que facilita la infiltración transmural de β-amiloide en los vasos sanguíneos; y 3. Depósito de β-amiloide que desencadena la respuesta inflamatoria[13]. Se cree que la hipótesis número 2 es la que posee más plausibilidad, teniendo en cuenta el proceso de disregulación inmune y su relación con la expresión de β-amiloide[13,14]. Aunque esta proteína se deposita de forma segmentaria, en el cuadro de IrAAC se encuentra en su mayoría en zonas de inflamación, acompañado de la expresión de linfocitos T CD8, CD4 y CD3, monocitos CD68, linfocitos B CD20 y macrófagos en la pared de los vasos y, actividad reactiva de astrocitos en el parénquima cerebral[15,16]. Esto, causa destrucción endotelial, pudiendo evolucionar hasta necrosis fibrinoide. No obstante, en muchos casos sucede inflamación granulomatosa, compartiendo el patrón con la angeítis granulomatosa hasta en un 50%[17,18].

Uno de los compuestos relacionados de manera más sólida con el depósito de β-amiloide, es la apolipoproteína E (ApoE), glicoproteína polimórfica relacionada con numerosas enfermedades, principalmente cardiometabólicas, por su mecanismo de acción como sustratos para la activación de vías de señalización intracelular relacionadas con la degradación de lípidos[19]. Pero, se ha observado que pacientes con tienen alelos Ɛ2 y Ɛ4 de ApoE, tienen mayor riesgo de desarrollar IrAAC, debido a mayor depósito de β-amiloide y, específicamente, de complicación vascular cerebral de tipo hemorrágico[20,21]. Dentro de lo poco conocido sobre este proceso fisiopatológico, se ha descrito que ApoE activa mecanismos altamente reactivos de inflamación y remodelación a nivel vascular cerebral, precipitando cambios concéntricos de pared y necrosis consecuente[22]. Por esto, se ha observado e hipotetizado que los pacientes con expresión de los alelos Ɛ2 y Ɛ4 de ApoE, tienen

https://doi.org/10.35839/repis.6.4.1553

presentación más temprana de manifestaciones de IrAAC y complicaciones vasculares[21,22]. De aquí, los planteamientos del factor genético como potenciador del riesgo de enfermedad de Alzheimer y otras demencias.

Otros actores como las variantes de la proteína precursora amiloidea y del gen CR1, se han asociado con aparición precoz y patrones neuropatológicos propios de la enfermedad de Alzheimer[23-25]. La proteína precursora amiloidea es una proteína integral de membrana, relacionada con actividad de sinapsis y plasticidad neuronal. En patrones autosómicos dominantes, puede existir variante del gen codificador de esta proteína, la cual ocasiona la expresión de fibras amiloides y forman la red irregular de placas amiloideas[23]. Estas variantes, además, ocasionan generan un mecanismo de resistencia del péptido β-amiloide, otorgándole resistencia ante maquinarias de proteólisis, incrementando el efecto lesivo en la red vascular e imposibilitando su eliminación del sistema nervioso central[24]. Por su parte, el gen CRI, que codifica para el receptor tipo 1 del complemento, el cual está involucrado en la regulación de la activación del complemento[25]. Esta, se encuentra relacionada directamente con la alteración de la efectividad en el proceso de la eliminación del péptido β-amiloide, facilitando su depósito y formación de placas[25].

Todo lo anterior, ha permitido dilucidar el rol que cumple el drenaje periarterial intramural y el sistema glinfático[18]. Durante el proceso normal de drenaje de residuos del sistema nervioso central, este drenaje periarterial atraviesa las células del musculo liso arterial y confluye en vasos de mayor calibre[26]. Ahora bien, frente a las alteraciones mencionadas anteriormente, además de otros factores de riesgo que alteran la dinámica arterial y metabólica del sistema vascular cerebral, como lo pueden ser el tabaquismo, la edad, el consumo de sustancias psicoactivas, entre otros; disminuye la respuesta de las células musculares lisas y, por ende, de la capacidad de excreción del drenaje periarterial y sistema glinfático[18]. Esto, ha permitido comprobar por medio de estudios experimentales, que las variantes de ApoE, proteína precursora amiloide y el receptor del complemento tipo 1, permitan el depósito patológico de β-amiloide sin capacidad de eliminación[27,28]. Con el tiempo, la oclusión vascular, formación de microaneurismas y el microambiente inflamatorio, contribuyen al desarrollo de una lesión vascular progresiva, que finalmente culmina en un ataque cerebrovascular mayor[18,28].

Pero, es necesario mencionar que la diferencia entre la AAC y la IrAAC, radica en la cronología de los eventos patogénicos y, que en esta última existe una respuesta inmune exagerada con los depósitos de β-amiloide y la lesión vascular, culminando en la infiltración linfocitaria y de macrófagos[29]. Esto, explica porque en algunos estudios donde se evalúa la reactividad inmune en líquido cefalorraquídeo, se detectan anticuerpos anti-β amiloide[30]. Otros estudios recientes, relacionan a la matriz de metaloproteinasas y factores de crecimiento de la barrera hematoencefálica con este proceso[29,31]. Sin embargo, no hay resultados contundentes. Pero, se presume que están ligados con la expresión de moléculas proinflamatorias y desreguladoras de la respuesta inmune, que perpetúan la aparición de placas e inflamación asociada (Figura 2).

Evidencia sobre el uso de glucorticoides en inflamación relacionada a angiopatía amiloide cerebral: ¿realmente sirven?

Hoy por hoy, es muy limitada la evidencia disponible que soporte el uso de glucocorticoides para el manejo de IrAAC y su impacto sobre la disminución del riesgo de complicaciones cerebrovasculares y afectación neurocognitiva. Sin embargo, se puede detectar que en algunas guías oficiales y no oficiales se establecen regímenes terapéuticos con este grupo farmacológico[32]. Durante la revisión bibliográfica, solo se encontraron siete estudios publicados desde el año 2011 hasta el 2022, que hayan evaluado el uso de corticoides o glucocorticoides en el abordaje de pacientes con IrAAC (3 casos reporte/serie de casos[33-35], 2 estudios de cohorte[36,37], 1 estudio de corte transversal[38] y 1 revisión sistemática[39]) (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos sobre el uso de glucocorticoides en pacientes con inflamación relacionada a angiopatía amiloide cerebral[33-39].

Autores	Objetivo	Metodología	Resultados	Conclusiones
Kimura et al[33]	Reportar cambios longitudinales de los niveles de anticuerpos en líquido cefalorraquídeo de pacientes tratados con inmunosupresores por IrAAC	Caso reporte	Se observaron niveles elevados de base distintos anticuerpos, los cuales disminuyeron paulatinamente con la administración de metilprednisolona	El tratamiento inmunosupresor puede mejorar el desenlace de la IrAAC y, el anticuerpo anti-Aβ 42 puede ser útil como biomarcador

Cancelloni et al[34]	Describir cambios clínicos y neuroradiológicos a lo largo del tiempo de 7 pacientes tratados inmunosupresores por IrAAC	Serie de casos	En comparación a los pacientes no tratados con corticoides, el grupo que recibió dexametasona intravenosa y metilprednisolona, no presentó remisión	Pacientes tratados con inmunosupresores podrían presentan una mejora moderada de la IrAAC, evidenciando por cambios neuroradiológicos favorables
Sakaguchi et al[35]	Describir aspectos clínicos, neuroradiológicos e histológico de pacientes tratados con inmunosupresores por IrAAC	Caso reporte	Paciente con disfunción cerebral e inflamación perivascular severa, mejoró considerablemente posterior a la administración de metilprednisolona	El tratamiento con esteroides podría mejorar la IrAAC en pacientes con disfunción cerebral
Regenhardt et al[36]	Identificar asociaciones entre patrones neurológicos, clínicos, de laboratorio y tratamiento con desenlaces en IrAAC	Estudio de cohorte	De 48 individuos con hallazgos clínicos e imagenológicos compatibles con IrAAC, el 69% recibió terapia con metilprednisolona, seguido de prednisona, obteniéndose resultados satisfactorios	El tratamiento inmunosupresor de instauración temprana, tiene potencial de mejorar el curso inicial de la enfermedad y disminuye riesgo de recurrencia de IrAAC
Antolini et al[37]	Evaluar la historia natural y desenlaces del tratamiento anormalidades neuroimagenológicas de la IrAAC	Estudio de cohorte	113 pacientes con algún tipo de sospecha de IrAAC y, con antecedentes patológicos significativos, recibieron corticoides con respuesta positiva. Se identificó que suspender este esquema de forma abrupta, causó recurrencia	El uso de corticoides intravenoso más terapia de pulso, reduce la probabilidad de recurrencia de IrAAC
Rempe et al[38]	Evaluar el impacto del tratamiento de corticoides en IrAAC	Estudio de corte transversal	13 casos de IrAAC que recibieron terapia con corticoides, consiguieron mejora en la disminución del volumen de lesión cerebral y manifestaciones clínicas	El tratamiento con corticoides podría mejorar la sintomatología y anormalidades neuroimagenológicas en la IrAAC
Corovic et al[39]	Sistematización de características clínicas, imagenológicas y desenlaces de pacientes tratados por IrAAC	Revisión sistemática	213 casos identificados con IrAAC y déficit neurocognitivo agudo, de los cuales el 81% recibió terapia esterapia, consiguiendo mejora significativa en manifestaciones clínicas y hallazgos imagenológicos	La terapia inmunosupresora se asocia con mejora en las manifestaciones clínicas y hallazgos imagenológicos en la IrAAC

Kimura et al[33] estudiaron a una mujer de 72 años, quien presentó un cuadro neurológico severo con necesidad de hospitalización por más de 240 días, la cual fue tratada con metilprednisolona (1000 mg/día por tres días sin subsecuente administración de corticoides orales), antibióticos y antifúngicos, ante la sospecha de una neuroinfección. No obstante, al realizarle una biopsia cerebral estereotáctica en el lóbulo temporal derecho, se evidenció vasculitis granulomatosa con infiltrado perivascular linfocitario, células gigantes multinucleadas y

https://doi.org/10.35839/repis.6.4.1553

astrocitosis reactiva, permitiendo el diagnóstico definitivo de IrAAC.

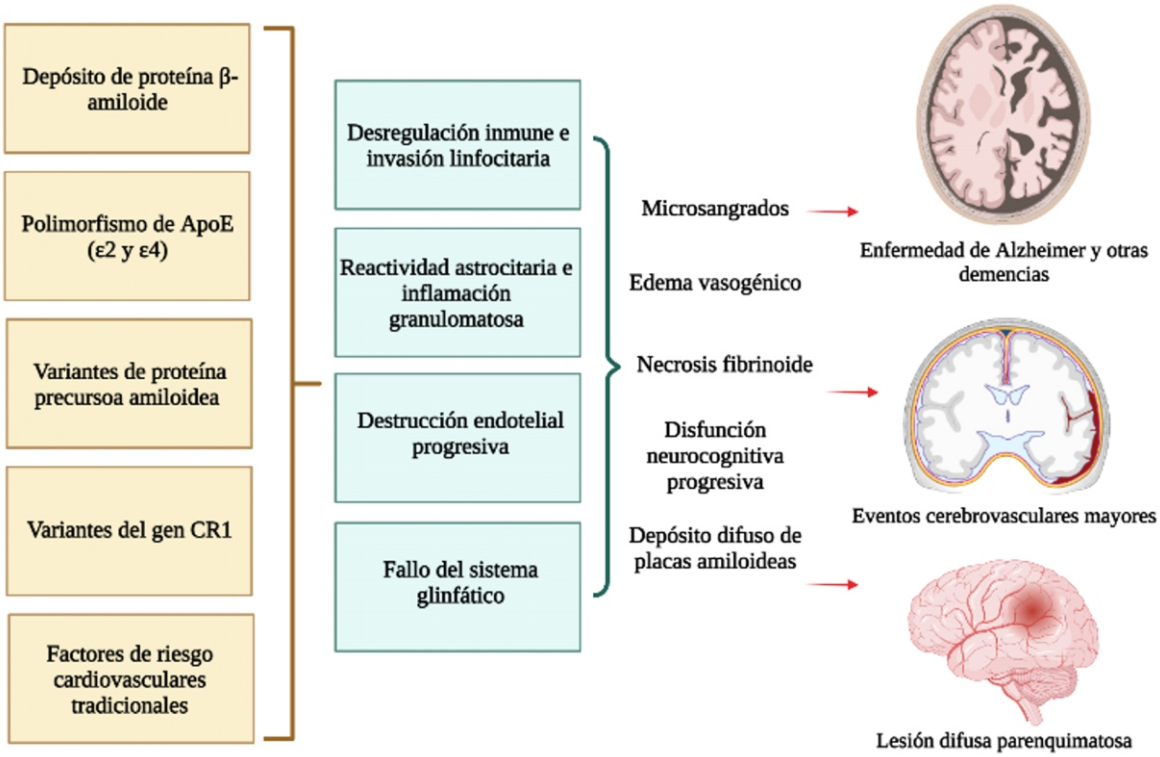

Figura 2. Resumen de mecanismos fisiopatológicos involucrados en la patogénesis y aparición de complicaciones en la IrAAC[13-24]. Creado con Biorender

Posterior a esto, se le administró nuevamente el esquema de metilprednisolona, pero, seguido de corticoides orales, lo que permitió la mejora sintomática[33]. Cancelloni et al[34] estudiaron de manera retrospectiva a siete pacientes con diagnóstico de IrAAC, a través de hallazgos clínicos y neuroradiológicos a lo largo del tiempo, observando que los esquemas de dexametasona intravenosa (4 mg/día por tres días; 8 mg/día por 15 días), y metilprednisolona (1000 mg/día por cinco días intravenosa, seguido de 80 mg/día oral con desescalamiento progresivo) combinada, lograron la disminución o solución de la sintomatología neurológica y, al seguimiento en un promedio de 30-60 días, se encontró mejoría en las anormalidades parenquimatosas y de edema vasogénica, pero sin poder controlar los microsangrados[34]. Sakaguchi et al[35] reportaron el caso de un paciente de 56 años con diagnóstico histopatológico de IrAAC (dada por hallazgos de meningoencefalitis inespecífica perivascular en leptomeninge y corteza), el cual presentó paresias, disestesias, disfunción neurocognitiva y convulsiones. Posterior a la administración de metilprednisolona (1000 mg/día por tres días, seguido de un esquema oral de 70 mg/día por dos meses), hubo una mejora inmediata de los hallazgos neuroradiológicos compatibles con edema vasogénico y las manifestaciones neurológicas resolvieron gradualmente[35]. El paciente fue dejado con un esquema de 30 mg/día. Entonces, se puede observar que en los casos reporte, el uso de glucocorticoides mejora y/o resuelve las manifestaciones neurológicas y, genera un cambio neuroradiológico evidente y favorable, sobre la reducción del edema, pero, no en el caso de microsangrados.

Sobre la evidencia derivada de estudios originales, Regenhardt et al[36] llevaron a cabo un estudio de cohorte retrospectivo, donde evaluaron 48 pacientes con una mediana de seguimiento de 2,7 años, sobre sus desenlaces al ser manejados con inmunoterapia para la IrAAC. En su mayoría fueron mujeres, con promedio de edad de 69 años. 34%, 94%, 22% y 87% de los pacientes, presentaron realce al contraste en T1, hiperintensidad subcortical en T2, infartos subagudos y microsangrados, respectivamente. El esquema terapéutico para el primer episodio incluyó: corticoides (69% de los casos), ciclofosfamida (13%), micofenolato (4%); para recurrencia, se utilizó: corticoides (66%), ciclofosfamida (15%), micofenolato (5%) y rituximab (1%). El corticoide más comúnmente usado fue metilprednisolona a dosis de 1000 mg/día por tres a cinco días, seguido de prednisona a dosis de 60 mg/día por varios meses. Se observó, que utilizar el corticoide se asoció 26 veces con mejora del cuadro clínico, en comparación a no usarlo (26/27 [96%] vs. 7/14 [50%]; IC 95%, 2,73 – 248). Esta tendencia, se observó también respecto a la resolución de alternaciones imagenológicas (p <0,001) y como factor protector para recurrencia (p <0,001)[36]. Antolini et al[37] también ejecutaron un estudio de cohorte, pero de naturaleza multicéntrica y prospectivo, donde evaluaron a 113 pacientes con diagnóstico posible, probable y definitivo de IrAAC. Evaluaron principalmente a la hemorragia intracraneal como complicación cerebrovascular mayor, así como anormalidades neuroradiológicas y, recurrencia. Posterior al tratamiento, el cual incluyó corticoides, existió una mejora de mínimo el 70% y 45% de la población, en cuanto a manifestaciones clínicas y anormalidades imagenológicas a los 12 meses. Además, se encontró que suspender

de manera súbita el esquema de corticoide intravenoso, se asoció significativamente con recurrencia, en comparación a hacerlo de manera paulatina (HR 4,68; IC 95% 1,57 – 13,93, p=0,006)[37].

Otro estudio interesante es el de Rempe et al[38], quienes estudiaron a 13 pacientes con IrAAC atendidos en un solo centro, los cuales recibieron tratamiento corticoide (metilprednisolona intravenosa 1000 mg/día de tres a cinco días y/o prednisona de 30-60 mg cada tres a siete días) y se les evaluó la mejora a corto plazo, utilizando el (1) Rankin Scale score, (2) Clinical Global Impression - Global Change scores y, también en base a (3) anormalidades imagenológicas. Se observó que este esquema mejoró los 3 indicadores: (1) 2,6 ± 1,4 vs. 1,6 ± 1,5; p=0,01; (2) Clinical: 6 ± 1 vs. 2,6 ± 1,3, p=0,03; Radiological: 4,6 ± 1,9 vs. 1,2 ± 0,4, p=0,03); (3) 78,1 ± 52,2 cm3 vs. 30 ± 30,9 cm3, p <0,01, respecto al volumen de la lesión)[38]. Por su parte, Corovic et al[39] realizaron una revisión sistemática, donde sintetizaron evidencia respecto a los hallazgos imagenológicos y desenlaces de la IrAAC. Incluyeron 213 pacientes, con edad media de 67 años, el 55% eran de sexo masculino. El déficit neurocognitivo fue la manifestación más común (48% de los casos), seguido de las convulsiones (32%) y la cefalea (32%). Se reportó la utilización de corticoides en el 81%, sin especificar qué tipo de agente se administró. No obstante, se evidenció durante el periodo de seguimiento (24 meses) que el 67% mostró mejora parcial, 18% solución completa y, 6% no mostró cambios algunos. 22% permanecieron asintomáticos, 16% con discapacidad moderada o severa y, 31% fallecieron. Se evidenciaron 48 casos de recaída o nuevos síntomas[39]. Entonces, a pesar que los casos, serie de casos y estudios originales, todos encontraron datos favor del tratamiento, con un impacto sustancial sobre la resolución de síntomas a corto y mediano plazo, así como cambios positivos de las alternaciones parenquimatosas evidenciadas a través de estudios neuroimagenológicos y, con una capacidad funcional con tendencia favorable, la revisión sistemática analizada[39] comprueba este comportamiento, pero con resultados ambiguos.

Indudablemente la evidencia disponible es de baja calidad y no permite establecer recomendaciones solidas. A pesar de eso, se puede identificar que se utiliza por medio de consenso y casi en su totalidad, el régimen de metilprednisolona a dosis de 1000 mg/día de tres a cinco días, seguido de un esquema de prednisona oral de 30-60 mg cada tres a siete días, por un periodo prolongado de tiempo.

Perspectivas Futuras

En la actualidad y, posterior a la pandemia por COVID-19, ha sido necesario retomar problemas de investigación en salud que siguen ocasionando una carga de enfermedad global insostenible, sobre todo en países de bajos y medianos ingresos, donde los recursos y las tecnologías, son limitadas. Se pudo observar que son muy pocos los estudios disponibles sobre IrAAC y, que la gran mayoría de los datos primarios provienen del primer mundo. Luego entonces, es imperativo insistir y persistir en el diseño de estudios que permitan evaluar el comportamiento de esta condición en otros contextos sociodemográficos, clínicos y ambientales. Bajo los pilares de la medicina académica, se debe hacer énfasis en las enfermedades que ocasionen mayor impacto negativo sobre la sociedad, en búsqueda de mejorar los indicadores y determinantes de salud[40]. La AAC e IrAAC, son dos entidades patológicas neurológicas y potenciales factores de riesgo para desenlaces cerebrovasculares mayores y desarrollo de enfermedad de Alzheimer y otras demencias, que debe ser una prioridad actual en investigación básica, traslacional, clínica y de desenlaces, dado el posible subdiagnóstico, debido a la complejidad fisiopatológica y necesidad de múltiples herramientas diagnósticas[17], que no están disponibles en centros de niveles bajos de atención. Durante la pandemia por COVID-19, se describió el síndrome neurológico post-COVID 19, además de algunas hipótesis sobre la relación entre este síndrome y el pronóstico de pacientes con antecedente de desorden cerebrovascular y déficit neurocognitivo, o con presentación de novo. Esta, fue una línea interesante de investigación, discutida activamente por Lozada-Martinez et al[41-43].

Otros datos a considerar, es la necesidad de establecer planes de neuroeducación y neurorrehabilitación, que permitan un manejo más completo y eficaz de la reducción de la capacidad funcional, de aquellos que presentan cualquier tipo de secuelas[44]. Esta brecha en la evidencia existente, puede precipitar inercia clínica, lo que finalmente termina afectando al paciente, su pronóstico y calidad de vida a mediano o largo plazo[45]. Aún así, se debe recordar que la mortalidad de estos pacientes a 24 meses, es significativa[39]. Posiblemente, muchas de las causas de ictus criptogénico estén relacionadas a este complejo patológico[46], para el cual se necesita análisis histopatológico para su diagnóstico definitivo. En este orden de ideas, se puede afirmar que la ACC y la IrACC son enfermedades de interés en Latinoamérica y el Caribe (teniendo en cuenta que se carecen de datos primarios de muchas condiciones de interés[47]), donde se sabe que la enfermedad cerebrovascular y la demencia son dos de las principales causas de discapacidad neurológica, acarreando elevados costos de salud a los sistemas y, que afecta considerablemente la capacidad funcional y calidad de vida de los afectados.

Conclusiones

La evidencia actual sobre el uso de glucocorticoides y su impacto sobre desenlaces clínicos y neuroimagenológicos es limitada, derivando principalmente de casos reporte, series de casos y estudios retrospectivos. No obstante, parece ser que estos agentes ocasionan una respuesta favorable con solución

https://doi.org/10.35839/repis.6.4.1553

parcial de las manifestaciones neurológicas de manera inmediata y/o progresiva a mediano y largo plazo, así como de los cambios anormales imagenológicos, dados por edema vasogénico y microsangrados corticales y subcorticales, aunque la mejoría de este último, no es muy marcado. El esquema utilizado con mayor frecuencia es metilprednisolona a dosis de 1000 mg/día de tres a cinco días, seguido de un esquema de prednisona oral de 30-60 mg cada tres a siete días, por un periodo prolongado de tiempo, dependiendo de la evolución del paciente.

Contribuciones de los autores

1. Concibió la idea del manuscrito: Todos los autores
2. Realizó los análisis del estudio: Yelson Picón, Valentina Mendoza, Ernesto Jaramillo
3. Escribió el primer borrador del artículo: Angie Monroy, Andrés Ortega, Freddy Navarro
4. Metodología: Yelson Picón
5. Recolección de datos: Andrea Contreras, Hernando Marín
6. Realizó la edición crítica del artículo: Yelson Picón
7. Acepto el contenido final del articulo: Todos los autores
8. Aprobaron versión para publicación: Todos los autores

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Neurological Disorders: Public Health Challenge [Internet]. [Consulted 09 Aug 2022]. Available in: https://www.who.int/publications/i/item/9789241563369
2. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. Circ Res. 2017; 120(3):439-448. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308413
3. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Public Health. 2022; 7(2):e105-e125. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8
4. Avezum Á, Costa-Filho FF, Pieri A, Martins SO, Marin-Neto JA. Stroke in Latin America: Burden of Disease and Opportunities for Prevention. Glob Heart. 2015; 10(4):323-31. doi: 10.1016/j.gheart.2014.01.006
5. World Health Organization. Dementia [Internet]. [Consulted 09 Aug 2022]. Available in: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia
6. Xiang Y, Vilmenay K, Poon AN, Ayanian S, Aitken CF, Chan KY. Systematic Review Estimating the Burden of Dementia in the Latin America and Caribbean Region: A Bayesian Approach. Front Neurol. 2021; 12:628520. doi: 10.3389/fneur.2021.628520
7. Wu JJ, Yao M, Ni J. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: current status and future implications. Chin Med J (Engl). 2021; 134(6):646-654. doi: 10.1097/CM9.0000000000001427
8. Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy: emerging concepts. J Stroke 2015; 17:17–30. doi: 10.5853/jos.2015.17.1.17
9. Wermer MJH, Greenberg SM. The growing clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy. Curr Opin Neurol 2018; 31:28–35. doi: 10.1097/WCO.0000000000000510
10. Lozada-Martínez ID, Vargas-Rodriguez M, Alarcón-Pacheco GV, Ardila-Acuña LY, Ortega-Sierra MG. Neurogenomics and neuroimaging genetics: the advance of predictive clinical models and risk stratification for cerebrovascular diseases. J Neurosurg Sci. 2022 May. doi: 10.23736/S0390-5616.21.05670-8
11. Martucci M, Sarria S, Toledo M, Coscojuela P, Vert C, Siurana S, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: imaging findings and clinical outcome. Neuroradiology 2014; 56:283–289. doi: 10.1007/s00234-014-1330-6
12. Kimura A, Sakurai T, Yoshikura N, Hayashi Y, Takemura M, Takahashi H, et al. Corticosteroid therapy in a patient with cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. J Neuroinflammation. 2013; 10:39. doi: 10.1186/1742-2094-10-39
13. Bogner S, Bernreuther C, Matschke J, Barrera-Ocampo A, Sepulveda-Falla D, Leypoldt F, et al. Immune activation in amyloid-β-related angiitis correlates with decreased parenchymal amyloid-β plaque load. Neurodegener Dis. 2014; 13:38–44. doi: 10.1159/000352020
14. Traschütz A, Tzaridis T, Penner AH, Kuchelmeister K, Urbach H, Hattingen E, et al. Reduction of microbleeds by immunosuppression in a patient with Aβ-related vascular inflammation. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015; 2:e165. doi: 10.1212/NXI.0000000000000165
15. Melzer N, Harder A, Gross CC, Wolfer J, Stummer W, Niederstadt T, et al. CD4(+) T cells predominate in cerebrospinal fluid and leptomeningeal and parenchymal infiltrates in cerebral amyloid beta-related angiitis. Arch Neurol 2012; 69:773–777. doi: 10.1001/archneurol.2011.2441
16. Renard D, Collombier L, Demattei C, Wacongne A, Charif M, Ayrignac X, et al. Cerebrospinal fluid, MRI, and florbetaben-PET in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. J Alzheimers Dis 2018; 61:1107–1117. doi: 10.3233/JAD-170843
17. Moussaddy A, Levy A, Strbian D, Sundararajan S, Berthelet F, Lanthier S. Inflammatory cerebral amyloid angiopathy, amyloid-beta-related angiitis, and primary angiitis of the central nervous system: similarities and differences. Stroke 2015; 46:e210–e213. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010024

18. Sakai K, Hayashi S, Sanpei K, Yamada M, Takahashi H. Multiple cerebral infarcts with a few vasculitic lesions in the chronic stage of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. Neuropathology 2012; 32:551–556. doi: 10.1111/j.1440-1789.2011.01283.x
19. Liu S, Liu J, Weng R, Gu X, Zhong Z. Apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes. BMC Cardiovasc Disord. 2019; 19(1):213. doi: 10.1186/s12933-016-0329-1
20. Biffi A, Sonni A, Anderson CD, et al. Variants at APOE influence risk of deep and lobar intracerebral hemorrhage. Ann Neurol 2010; 68:934. doi: 10.1002/ana.22134
21. Maxwell SS, Jackson CA, Paternoster L, Cordonnier C, Thijs V, Al-Shahi Salman R, et al. Genetic associations with brain microbleeds: Systematic review and meta-analyses. Neurology. 2011; 77(2):158-67. doi: 10.1212/WNL.0b013e318224afa3
22. Chalmers K, Wilcock GK, Love S. APOE epsilon 4 influences the pathological phenotype of Alzheimer's disease by favouring cerebrovascular over parenchymal accumulation of A beta protein. Neuropathol Appl Neurobiol. 2003; 29(3):231-8. doi: 10.1046/j.1365-2990.2003.00457.x
23. Obici L, Demarchi A, de Rosa G, et al. A novel AbetaPP mutation exclusively associated with cerebral amyloid angiopathy. Ann Neurol 2005; 58:639. doi: 10.1002/ana.20571
24. Kozberg MG, van Veluw SJ, Frosch MP, Greenberg SM. Hereditary cerebral amyloid angiopathy, Piedmont-type mutation. Neurol Genet 2020; 6:e411. doi: 10.1212/NXG.0000000000000411
25. Biffi A, Shulman JM, Jagiella JM, et al. Genetic variation at CR1 increases risk of cerebral amyloid angiopathy. Neurology 2012; 78:334. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182452b40
26. Albargothy NJ, Johnston DA, MacGregor-Sharp M, Weller RO, Verma A, Hawkes CA, et al. Convective influx/glymphatic system: tracers injected into the CSF enter and leave the brain along separate periarterial basement membrane pathways. Acta Neuropathol. 2018; 136:139–52. doi: 10.1007/s00401-018-1862-7
27. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β. Sci Transl Med. 2012; 4(147):147ra111–147. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748
28. Algea R, Weller RO, Wilcock DM, Carare RO, Richardson G. Cerebrovascular smoth muscle cells as the drivers of intramural periarterial drainage of the Brain. Front Aging Neurosci. 2019; 11:1. doi: 10.3389/fnagi.2019.00001
29. Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Ikeda T, Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Cerebrospinal fluid cytokines and metalloproteinases in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. Acta Neurol Scand. 2021; 143(4):450-457. doi: 10.1111/ane.13382
30. Piazza F, Greenberg SM, Savoiardo M, Gardinetti M, Chiapparini L, Raicher I, et al. Anti-amyloid beta autoantibodies in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: implications for amyloidmodifying therapies. Ann Neurol. 2013; 73:449–58. doi: 10.1002/ana.23857
31. Noguchi-Shinohara M, Komatsu J, Samuraki M, Matsunari I, Ikeda T, Sakai K, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related microbleeds and cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2017; 55:905–13. doi: 10.3233/JAD-160651
32. Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy. UpToDate [Internet]. [Consultado 25 Sep 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/cerebral-amyloid-angiopathy#H3942323382
33. Kimura A, Sakurai T, Yoshikura N, Hayashi Y, Takemura M, Takahashi H, et al. Corticosteroid therapy in a patient with cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. J Neuroinflammation. 2013; 10:817. doi: 10.1186/1742-2094-10-39
34. Cancelloni V, Rufa A, Battisti C, De Stefano N, Mastrocinque E, Garosi G, et al. Diagnosis, treatment, and follow-up of patients with cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. Neurol Sci. 2022. Online ahead of print. doi: 10.1007/s10072-022-06299-y
35. Sakaguchi H, Ueda A, Kosaka T, Yamashita S, Kimura E, Yamashita T, et al. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation presenting with steroid-responsive higher brain dysfunction: case report and review of the literature. J Neuroinflammation. 2011; 8:116. doi: 10.1186/1742-2094-8-116
36. Regenhardt RW, Thon JM, Das AS, Thon OR, Charidimou A, Viswanathan A, et al. Association Between Immunosuppressive Treatment and Outcomes of Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation. JAMA Neurol. 2020; 77(10):1261-1269. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1782
37. Antolini L, DiFrancesco JC, Zedde M, Basso G, Arighi A, Shima A, et al. Spontaneous ARIA-like Events in Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation: A Multicenter Prospective Longitudinal Cohort Study. Neurology. 2021; 97(18):e1809-e1822. doi: 10.1212/WNL.0000000000012778
38. Rempe T, Sollero CEV, Rodriguez E, Viswanathan VT, Carlson A, Rees J, Tuna IS, Kresak J, Gyang TV. Corticosteroids lead to short-term improvement in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. J Neuroimmunol. 2020; 348:577377. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577377
39. Corovic A, Kelly S, Markus HS. Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation: A systematic review of clinical and imaging features and outcome. Int J Stroke. 2018; 13(3):257-267. doi: 10.1177/1747493017741569
40. Mass-Hernández LM, Acevedo-Aguilar LM, Lozada-Martínez ID, Osorio-Agudelo LS, Maya-Betancourth JGEM, Paz-Echeverry OA, et al. Undergraduate research in medicine: A summary of the evidence on problems, solutions and outcomes. Ann Med Surg (Lond). 2022; 74:103280. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103280

https://doi.org/10.35839/repis.6.4.1553