



Universitat Autònoma de Barcelona

Tesis Doctoral

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DEL CRECIMIENTO DE LA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL: ESTUDIO DE MARCADORES BIOLÓGICOS DE DAÑO ENDOTELIAL Y DE INFLAMACIÓN

Tesis Doctoral presentada por

Yolanda Silva Blas

para optar al título de Doctor en Medicina
y Cirugía por la Universitat Autònoma de
Barcelona.

Directores: Dr. Antoni Dávalos Errando
Prof. José Castillo Sánchez

Tutor: Prof. Agustí Codina Puiggròs

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

ENERO 2004

**Per a en Rafa, qui m'ha donat la felicitat
I per la nostra filla, que està a punt d'arribar**

AGRADECIMIENTOS

La verdad es que después de este esfuerzo cuesta ordenar las ideas y probablemente no llegue a expresar con suficiente claridad la inmensa gratitud que una siente.

Quiero agradecer, al Dr. Antoni Dávalos, ante todo, haberme estimulado, casi diría yo, empujado, a iniciar esta tesis y sobre todo haberme ayudado a llegar hasta el final. Pero también quiero agradecerle su apoyo durante todos estos años, su enérgico cariño y el tiempo que me ha dedicado. Trabajar junto a él, supone un estímulo constante y una fuente inacabable de aprendizaje.

Al Dr. José Castillo, quiero agradecerle la oportunidad de introducirme en el mundo de las hemorragias, gracias a un primer estudio multicéntrico, que consiguió despertarme “el gusanillo” por esta patología un tanto olvidada para los neurólogos vasculares. También, darle las gracias por su revisión de la tesis, y sobre todo por su ayuda en la iconografía.

A los neurólogos del hospital, David Genís, Albert Molins, Rosa Meléndez y Joaquín Serena, por todo lo que me han enseñado estos años. Y a mis compañeros de residencia, Lluís, Teresa, Xavi y Mar por las horas que hemos compartido y por acordarse de mí cuando ingresa una hemorragia. A Montse y Jordi por su inestimable ayuda para todo lo que haga falta y a todo el personal de enfermería capitaneado por Rosa Suñer. A Glòria, la super secretaria que todo lo hace fácil y también agradecerle a María García su apoyo estadístico.

A todos los participantes en el estudio multicéntrico que han permitido realizar este trabajo, procedentes del Hospital Clínico de Zaragoza, Hospital Virgen Blanca de León, Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol, Hospital Provincial de Pontevedra, Hospital Gregorio Marañón de Madrid, Hospital Virgen del Rocío de Sevilla y del promotor, el Hospital Clínico de Santiago de Compostela.

A los pacientes y a sus familiares, sin ellos, desgraciadamente nada de esto habría sido posible, es por ellos y por los que vendrán que la investigación médica cobra sentido.

A las Dra. Montse Figuerola y Àngels Masabeu y a todos mis compañeros del Hospital de Palamós, por haberme facilitado las cosas, y agradecerles especialmente el clima de trabajo que consiguen crear.

A mis amigas de siempre, Helena, Txell, Marta, Elena, Marga, Blanca y Eva, porque continúan estando ahí, después de tantos años, por su apoyo y cariño en momentos difíciles, por las risas y la complicidad y por haberme comprendido y ayudado siempre. Y, especialmente, a ti, Pili, que ya no estás entre nosotros, pero no por ello te olvido.

Y, por supuesto, quiero agradecer a mi familia el apoyo incondicional que siempre me han prestado.

A mi abuelo Víctor, con especial cariño, quiero agradecerle todos los ratos que hemos compartido, las charlas interminables sobre cualquier tema y por encima de todo el cariño que siempre me demostró.

Y evidentemente, a mis padres, José Luis y Mari Carmen y a mi hermana Mónica. Todo lo que soy se lo debo a ellos. Quiero agradecerlos, haberme sentido tan querida siempre, haberme inculcado el espíritu de independencia y transmitido que con esfuerzo se consigue casi todo.

I, arribats a aquest punt, res de tot això hagués estat possible sense tu, Rafa. Per això vull agrair-te, les teves paraules d'ànim i el teu recolzament constant. Amb tu, el problema més gros es converteix en insignificant. Gràcies per ser-hi, per comprendre'm i per estimar-me.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	I
ÍNDICE.....	III
1 INTRODUCCIÓN	1
2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEMORRAGIA CEREBRAL.....	3
2.1 Definición	3
2.2 Incidencia	3
2.3 Factores de riesgo	3
2.3.1 Hipertensión arterial	4
2.3.2 Alcohol.....	5
2.3.3 Colesterol	6
2.3.4 Tabaco.....	6
2.3.5 Variación estacional	7
2.3.6 Antiagregantes, anticoagulantes y simpaticomiméticos	7
3 ETIOLOGÍA DE LA HEMORRAGIA CEREBRAL	8
3.1 Hipertensión arterial	8
3.2 Angiopatía amiloide.....	9
3.3 Malformaciones vasculares y aneurismas.....	10
3.4 Tumores	13
3.5 Anticoagulantes.....	14
3.6 Antiagregantes plaquetarios.....	15
3.7 Fibrinolíticos	15
3.8 Drogas simpaticomiméticas	17
3.9 Vasculitis	17
3.10 Miscelánea	18
4 CLÍNICA DE LA HEMORRAGIA CEREBRAL	19
5 DIAGNÓSTICO DE LA HEMORRAGIA CEREBRAL	20

6	PRONÓSTICO DE LA HEMORRAGIA CEREBRAL.....	24
7	PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA HEMORRAGIA CEREBRAL	26
8	TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA CEREBRAL.....	27
8. 1	Medidas iniciales en urgencias	27
8. 2	Tratamiento médico.....	28
8. 2. 1	Tratamiento de la presión arterial.....	29
8. 2. 2	Manejo de la hipertensión endocraneal.....	30
8. 2. 3	Manejo de los fluidos y nutrición	31
8. 2. 4	Hipertermia	31
8. 2. 5	Tratamiento de las crisis comiciales.....	31
8. 2. 6	Prevención de trombosis venosa profunda	32
8. 2. 7	Otros tratamientos	32
8. 2. 8	Tratamiento neuroprotector	32
8. 3	Tratamiento quirúrgico	33
9	FISIOPATOLOGÍA DE LA HEMORRAGIA CEREBRAL	38
9. 1	Hipodensidad perihematoma: edema y daño neuronal secundario	38
9. 1. 1	Isquemia	39
9. 1. 2	Efecto tóxico	42
9. 2	Crecimiento del hematoma	49
10	BARRERA HEMATOENCEFÁLICA Y FIBRONECTINA	54
10. 1	Metaloproteasas	55
10. 2	Fibronectina.....	59
10. 2. 1	Estructura	59
10. 2. 2	Funciones de la fibronectina.....	62
10. 2. 3	Fibronectina como marcador de daño vascular	63
10. 2. 4	Fibronectina e isquemia cerebral	65
11	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	68
12	OBJETIVO DEL ESTUDIO.....	71

13 MATERIAL Y MÉTODOS	72
13. 1 Población.....	72
13. 2 Protocolo de estudio.....	73
13. 2. 1 Factores de riesgo.....	73
13. 2. 2 Evaluación del estado neurológico y otras variables clínicas.....	73
13. 2. 3 Test de laboratorio.....	74
13. 2. 4 Neuroimagen.....	75
13. 2. 5 Hospitalización y tratamiento.....	77
13. 2. 6 Análisis estadístico.....	78
14 RESULTADOS	80
14. 1 Descripción general de la muestra	80
14. 2 Características epidemiológicas de la población.....	80
14. 3 Características clínicas al ingreso	81
14. 4 Datos analíticos y constantes basales.....	82
14. 5 Datos radiológicos.....	83
14. 6 Comparación datos basales de la muestra con la población general..	85
14. 7 Marcadores de inflamación y daño vascular	87
14. 8 Evolución clínica.....	87
14. 9 Análisis univariado.....	88
14. 9. 1 Características epidemiológicas.....	88
14. 9. 2 Características basales al ingreso.....	89
14. 9. 3 Datos de laboratorio	89
14. 9. 4 Características radiológicas	90
14. 9. 5 Evolución clínica.....	94
14. 9. 6 Marcadores de inflamación y daño vascular	102
14. 10 Análisis multivariado.....	107
15 DISCUSIÓN	108
16 CONCLUSIONES	116

APÉNDICES	117
APÉNDICE 1. ESCALA DE GLASGOW	117
APÉNDICE 2. ESCALA CANADIENSE	118
APÉNDICE 3. ESCALA DE RANKIN MODIFICADA.....	120
APÉNDICE 4. ACRÓNIMOS Y ABREVIACIONES	121
 BIBLIOGRAFÍA	 124

1 INTRODUCCIÓN

La hemorragia cerebral intraparenquimatosa (HIC) constituye el 10 a 15 % de los ictus en Europa y Estados Unidos y el 20 a 30% en el Este de Asia^{1,2}. La morbimortalidad es elevada, el 30 a 52% de los pacientes han fallecido durante el primer mes, la mitad de los cuales en los 2 primeros días y únicamente el 20% viven de forma independiente a los 6 meses³. Sin embargo, frente a estas cifras, las posibilidades terapéuticas continúan siendo escasas y se basan únicamente en las medidas generales y, en determinados casos muy seleccionados, en el abordaje quirúrgico, con resultados dispares.

Dentro de los factores que se han relacionado con la mortalidad encontramos unos no modificables, como son el volumen de la hemorragia, el nivel de conciencia al ingreso y la presencia de sangre intraventricular, y un factor potencialmente modificable que es el crecimiento del hematoma³⁻⁷.

Inicialmente se consideraba que la hemorragia cerebral seguía un curso monofásico, en el que en los primeros momentos se conseguía el máximo volumen final. Posteriormente se observó que el sangrado continuaba durante las primeras horas. Se ha demostrado que en las primeras 20 horas desde el inicio de los síntomas se produce un aumento del tamaño del hematoma superior al 33% en el 38% de los pacientes. Este aumento en el tamaño del hematoma se ha relacionado con el deterioro neurológico precoz. Sin embargo, el único estudio prospectivo realizado no identificó ninguna variable clínica, radiológica o analítica predictiva del crecimiento del hematoma⁶⁻⁸.

El objetivo de este estudio es ahondar en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el crecimiento del tamaño del hematoma. El desarrollo de terapias que reduzcan el daño neuronal secundario producido en la hemorragia cerebral requiere un mejor conocimiento de los eventos fisiopatológicos que se suceden después de la ruptura inicial del vaso arterial. En la actualidad, estos mecanismos continúan siendo desconocidos en gran parte.

2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEMORRAGIA CEREBRAL

2.1 Definición

La hemorragia cerebral es una colección hemática dentro del parénquima encefálico producida por una ruptura vascular, con o sin comunicación ventricular o a los espacios subaracnoideos. Se clasifica según la localización de la hemorragia en: epidural, subaracnoidea, subdural, intraventricular e intraparenquimatosa. La etiología más frecuente de las tres primeras es la traumática. Será objeto de nuestro estudio la hemorragia cerebral intraparenquimatosa (HIC).

2.2 Incidencia

Representa el 10 a 15% de los ictus, aunque en las poblaciones de raza negra y asiática este porcentaje puede aumentar hasta el 30%. La incidencia anual varía desde 10- 30 por 100.000 habitantes, hasta 120 por 100.000 habitantes en Japón^{1,2}.

2.3 Factores de riesgo

Es más frecuente entre la 5ª y 7ª décadas de la vida y discretamente superior en el sexo masculino.

Los factores de riesgo conocidos son la edad, raza, hipertensión arterial, consumo de alcohol crónico, uso de fármacos anticoagulantes y antiagregantes, simpaticomiméticos, los niveles bajos de colesterol y la variación estacional.

2. 3. 1 Hipertensión arterial

Representa el factor de riesgo más importante de HIC, con un riesgo relativo de aproximadamente 45, particularmente en las personas de menos de 55 años o fumadores. El riesgo de hemorragia cerebral se reduce con el tratamiento hipotensor. La HIC de causa hipertensiva se puede producir a través de dos posibles mecanismos: 1) por la ruptura de pequeñas arterias perforantes lesionadas por la hipertensión crónica y la edad y 2) alteraciones agudas en la presión arterial que conducen a la ruptura de arteriolas y capilares sanos no acostumbrados a estos cambios circulatorios⁹.

La hipertensión arterial crónica produce cambios histológicos como la lipohialinosis, necrosis fibrinoide, degeneración de la media y microaneurismas de Charcot-Bouchard (Ilustraciones 1 y 2)¹⁰.

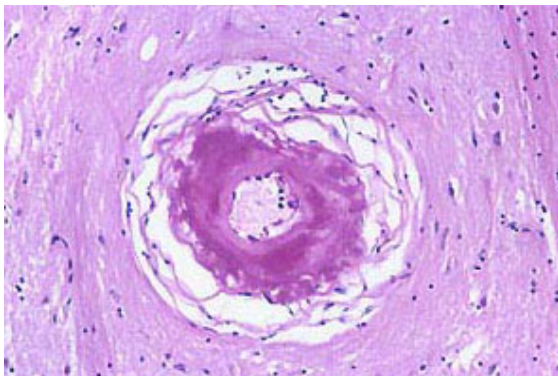


Ilustración 1. Necrosis fibrinoide

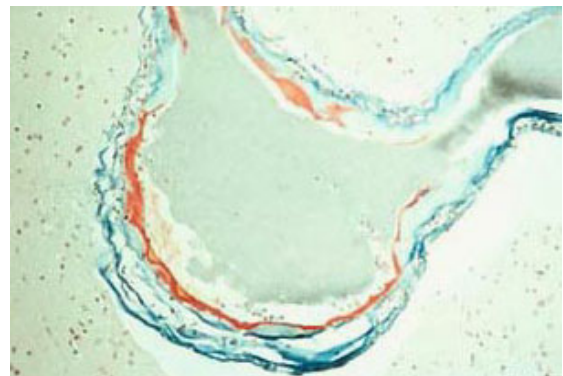


Ilustración 2. Microaneurismas

Estas lesiones afectan predominantemente las porciones medias o distales de las arterias perforantes, de diámetro entre 50 y 200 micrometros o bien cerca de las bifurcaciones. Estos vasos están sujetos de forma directa a los cambios

de presión arterial, mientras que los vasos corticales están protegidos por colaterales. Por este motivo las principales localizaciones de las hemorragias de causa hipertensiva son el putamen, sustancia blanca subcortical, tálamo, protuberancia y cerebelo. Sin embargo, la contribución de la hipertensión arterial en las hemorragias cerebrales de localización lobar no es desdeñable. Según algunos autores representaría el 30% de éstas o incluso más. Así, en una serie de 66 pacientes, la hipertensión arterial se atribuyó como causa de la hemorragia lobar en el 67% de los casos¹¹.

La HIC puede ser el síntoma inicial de presentación de la enfermedad hipertensiva crónica, como demuestra el hecho de que muchos pacientes no muestran otros signos de repercusión orgánica, como hipertrofia ventricular izquierda, nefropatía o retinopatía hipertensiva.

En estos pacientes, las elevaciones agudas de la presión arterial pueden conducir a la ruptura de capilares sanos no acostumbrados a estos cambios.

Este aumento brusco de la presión arterial sería también el responsable de la hemorragia cerebral secundaria a la manipulación del bulbo carotídeo durante la endarterectomía, fármacos simpaticomiméticos, estimulación trigeminal durante extracciones dentarias, maniobras de Valsalva o exposición al frío⁹.

2. 3. 2 Alcohol

La relación entre alcohol e ictus es compleja y puede estar relacionada con múltiples factores. El consumo de alcohol se ha relacionado con la hipertensión arterial, y la intoxicación etílica aguda puede producir incrementos marcados de presión arterial. El consumo de alcohol diario superior a 34 g se

ha relacionado con un aumento de la incidencia de hemorragia cerebral en pacientes japoneses no hipertensos¹². Además, el consumo crónico de alcohol se ha relacionado con alteraciones plaquetarias y de los factores de coagulación, que pueden explicar también esta mayor tendencia al sangrado⁹.

13.

2. 3. 3 Colesterol

Los niveles bajos de colesterol (<160 mg/dl ó 4.1 mmol/l) se han relacionado con un aumento del riesgo de hemorragia cerebral, particularmente en pacientes con hipertensión arterial diastólica. La interacción entre hipertensión arterial diastólica (>90 mmHg) e hipocolesterolemia en la producción de hemorragia cerebral se ha atribuido al debilitamiento del endotelio de las arterias cerebrales debido a los niveles bajos de colesterol que conducirían a la ruptura arterial en presencia de hipertensión arterial¹⁴.

2. 3. 4 Tabaco

En el estudio de Honolulu la incidencia de ictus hemorrágico fue 2.5 veces superior en los fumadores que en los no-fumadores, independientemente de la edad, presión arterial diastólica, niveles de colesterol, consumo de alcohol, hematocrito e índice de masa corporal. Sin embargo, la escasez de datos de neuroimagen o necrópsicos no permitía descartar que la hemorragia cerebral fuera secundaria a otras etiologías¹⁵.

Por el momento no se ha podido demostrar una clara asociación entre tabaco y riesgo de hemorragia cerebral.

2. 3. 5 Variación estacional

La variación estacional se ha relacionado con la incidencia de HIC de causa hipertensiva, siendo mayor durante el invierno y menor durante el verano. Este efecto se ha asociado a la relación inversa entre presión arterial y temperatura, en la que la exposición al frío induciría un aumento de la presión arterial¹⁶. No se ha encontrado un predominio estacional en la incidencia de HIC secundaria a otras etiologías¹⁷.

2. 3. 6 Antiagregantes, anticoagulantes y simpaticomiméticos

Ver apartados 3.5, 3.6 y 3.8.

3 ETIOLOGÍA DE LA HEMORRAGIA CEREBRAL

La clasificación etiológica de las hemorragias cerebrales distingue entre primarias (principalmente hipertensivas) o secundarias (angiopatía amiloide, malformaciones vasculares, drogas, neoplasias, etc). Otra clasificación frecuentemente utilizada es la que distingue entre hemorragias profundas, cuya causa principal es la hipertensiva, y lobares, que incluyen las HIC secundarias y en menor porcentaje las debidas a hipertensión arterial.

La siguiente tabla incluye las principales causas de hemorragia cerebral:

Tabla 1. Etiología de la hemorragia cerebral ¹⁸

Hipertensión arterial	46%
Angiopatia amiloide	7-17%
Anticoagulantes/trombolíticos	10%
Neoplasias	5%
Drogas	6%
Aneurismas/MAV	5%
Idiopática/miscelánea	6-21%

3. 1 Hipertensión arterial

Ver apartado 2. 3. 1.

3. 2 Angiopatía amiloide

La angiopatía amiloide cerebral, también llamada angiopatía congófila, es una arteriopatía debida al depósito de la proteína β -amiloide en las capas media y adventicia de las arterias de pequeño y mediano calibre de la superficie cortical y leptomeníngea. También se deposita en las venas. Su frecuencia aumenta con la edad, de manera que es la causa más común de hemorragia cerebral no hipertensiva en pacientes mayores de 60 años. Se ha encontrado una frecuencia del 8% en sujetos de más de 60 años, y mayor del 60% en los individuos de más de 90 años¹⁹. Existen dos formas de AAC determinadas genéticamente: la forma holandesa o hemorragia cerebral con amiloidosis tipo holandés (HCHWA-D) y la tipo islandés (HCHWA-I). Ambas formas se heredan con un patrón de herencia autosómica dominante. La forma islandesa suele presentarse en etapas más precoces, en la 3ª y 4ª décadas de la vida. La forma holandesa entre los 40 y 60 años²⁰.

En la HIC secundaria a AAC existe predominio en el sexo femenino. La localización de la hemorragia cerebral secundaria a angiopatía amiloide es principalmente lobar y con preferencia por lóbulos occipitales y parietales, y menos a menudo frontales. Es frecuente también la extensión subaracnoidea, y que sean múltiples y recurrentes (10%). La presencia de los alelos $\epsilon 2$ y $\epsilon 4$ del gen de la apolipoproteína E se ha relacionado con aumento del riesgo de recurrencia de hemorragia en los supervivientes de una hemorragia cerebral secundaria a AAC. Estos alelos se han asociado a un aumento del depósito de β -amiloide y cambios degenerativos en la pared vascular²¹.

Es posible que una parte de las HIC secundarias a AAC sean precipitadas por procedimientos neuroquirúrgicos, traumatismos craneales y el uso de fármacos antiagregantes o anticoagulantes. La cirugía cerebral está contraindicada por el aumento del riesgo de sangrado. La AAC se asocia a demencia en un 30% de los casos.

Los vasos afectados se tiñen con Rojo-congo y muestran bi-refringencia bajo luz polarizada. El depósito de amiloide conduce a la estenosis de la luz arterial, engrosamiento de la membrana basal, fragmentación de la elástica interna y pérdida de células endoteliales.

3. 3 Malformaciones vasculares y aneurismas

Las malformaciones vasculares son causa del 5% de las hemorragias cerebrales, y deben sospecharse en pacientes jóvenes con hemorragia no hipertensiva. Las malformaciones vasculares incluyen malformaciones arteriovenosas (MAVs), angiomas cavernosos, telangiectasias capilares y angiomas venosos.

En un estudio de hemorragias cerebrales en sujetos de menos de 45 años, el 38% de éstas se atribuyó a la ruptura de una malformación vascular²².

La localización más frecuente de la hemorragia cerebral secundaria a ruptura de una MAV es lobar, y para su diagnóstico es necesaria la práctica de una angiografía.



Ilustración 3. Arteriografía convencional que evidencia la presencia de MAV

Las MAV se clasifican en piales y derales. Las MAV piales tienen una localización supratentorial en el 90% de los casos y son origen de una hemorragia cerebral en el 75% de los casos. Las MAV derales se localizan en la fosa anterior o en la convexidad cerebral y producen hemorragia cerebral en el 15% de los casos.

El riesgo anual de hemorragia secundaria a MAV es del 18% y puede ser reducido mediante cirugía, embolización y radiocirugía²³.

Los angiomas cavernosos tienen un menor tamaño y localización preferente supratentorial. Pueden ser múltiples y existe predisposición familiar. El riesgo anual de sangrado es de 4.5%²⁴. Generalmente se diagnostican mediante resonancia magnética y pasan desapercibidos en la angiografía.

Los angiomas venosos suelen ser hallazgos incidentales y el riesgo anual de sangrado recurrente es bajo (0.15%)²⁵.

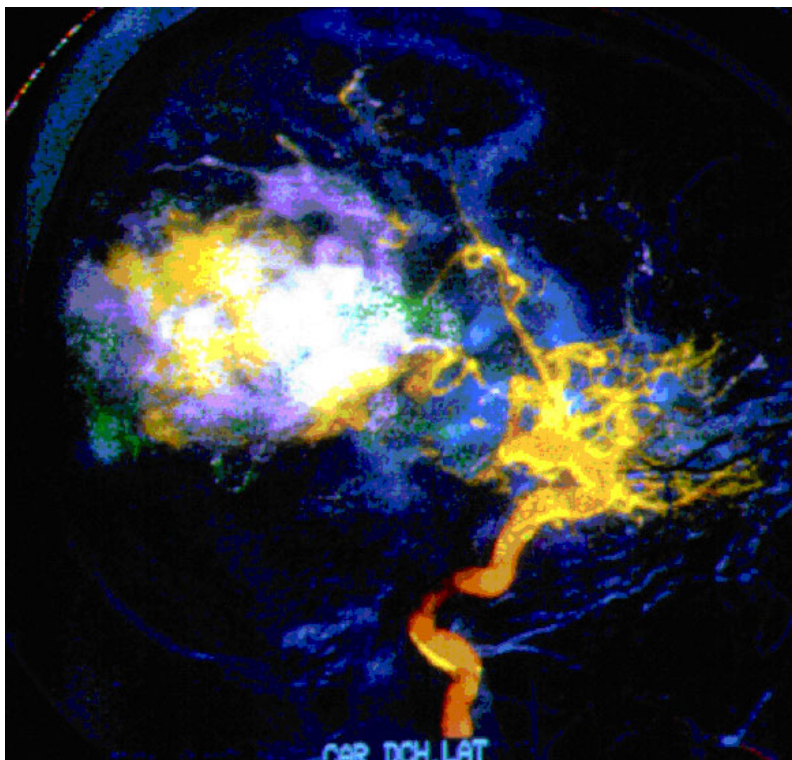


Ilustración 4. Angioma venoso por angiografía convencional tratada con un programa de flujo-color

La ruptura de aneurismas intracraneales suele producir una hemorragia subaracnoidea, aunque con menor frecuencia pueden ocasionar una hemorragia cerebral intraparenquimatosa. El riesgo de hemorragia recurrente es de 50% dentro de los primeros 6 meses y se reduce al 3% al año²⁶. Su diagnóstico se realiza mediante angiografía y las localizaciones más frecuentes son en lóbulos frontales y temporales, con presencia de sangre subaracnoidea.

3.4 Tumores

El sangrado de un tumor cerebral representa el 6-10% de las causas de HIC. Las hemorragias en tumores ocurren principalmente en los glioblastomas multiformes y en las metástasis de melanoma, carcinoma broncogénico, hipernefoma y coriocarcinoma. Otro tumor que se asocia con frecuencia a HIC es el adenoma hipofisario (16% de casos)²⁷.



Ilustración 5. Hematomas múltiples intratumorales

Los aspectos clínicos que nos deben hacer sospechar un tumor en un paciente con hemorragia cerebral son: a) presencia de edema de papila en el momento de presentación de la hemorragia, b) localización atípica, como el cuerpo calloso que frecuentemente se afecta en gliomas malignos, c) hemorragias cerebrales intraparenquimatosas múltiples y simultáneas, d) la presencia de gran edema de la sustancia blanca y efecto de masa en una hemorragia aguda, e) la presencia en la TC sin contraste de una hiperdensidad anular que

rodea un centro de baja densidad, debido al sangrado de vasos tumorales en el margen entre el tumor y el tejido adyacente, f) realce tras la administración de contraste en forma de nódulos en la periferia de la hemorragia²⁸.

3.5 Anticoagulantes

El uso de anticoagulantes orales aumenta el riesgo de HIC de 6 a 11 veces en comparación con los pacientes que no reciben este tratamiento. El riesgo aumenta con la edad, la presencia de hipertensión arterial y el grado de anticoagulación, especialmente para aquellos niveles de INR superiores a 4. Generalmente ocasiona HIC de mayor tamaño y mayor mortalidad (55-65%)²⁹⁻³².

Las HIC asociadas al tratamiento con heparina son menos frecuentes y se observan sobre todo en pacientes con infarto cerebral que en fase aguda reciben tratamiento con heparina o en pacientes hemodializados³³.



Ilustración 6. HIC en un paciente tratado con anticoagulantes

3. 6 Antiagregantes plaquetarios

Los antiagregantes plaquetarios incrementan el riesgo de HIC, especialmente en aquellos pacientes con edades superiores a 65 años, apareciendo en 1 de cada 1000 pacientes antiagregados, independientemente de la dosis utilizada³⁴. La localización de la HIC es más frecuentemente lobar. Se desconoce si la asociación de varios antiagregantes plaquetarios puede incrementar todavía más el riesgo de HIC, aunque los estudios en pacientes con patología isquémica cardiaca no lo sugieren³⁵.

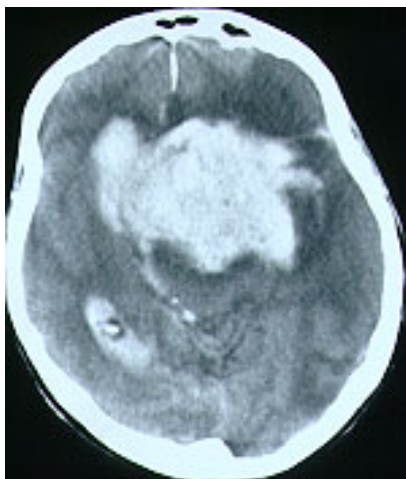


Ilustración 7. Hematoma intra-infarto en un paciente tratado con AAS+clopidogrel

3. 7 Fibrinolíticos

La HIC secundaria al uso de estreptokinasa y activador recombinante del plasminógeno tisular (rtPA) en el infarto agudo de miocardio (IAM) oscila entre el 0.4 a 1.3%³⁶. Se han considerado 4 variables predictoras del riesgo de desarrollar HIC en los pacientes con IAM tratados con trombolíticos: la edad

superior a 65 años, el peso < 70Kg, la presencia de hipertensión arterial (>170/95) y el tratamiento con rtPA³⁷. Los aspectos clínicos y de neuroimagen relacionados con la HIC secundaria al uso de rtPA en el IAM son: a) comienzo de la clínica durante la infusión del fármaco en el 40% de los casos y otro 25% dentro de las siguientes 24 horas, b) localización lobar, c) presencia de hemorragias simultáneas múltiples en 30% de los casos, d) elevada mortalidad (44 a 66%).

El mecanismo de la HIC en pacientes tratados con fibrinolíticos no es bien conocido, y se ha relacionado con la coexistencia de AAC y el uso simultáneo de heparina endovenosa.

El uso de rtPA endovenoso en pacientes con infarto cerebral se ha relacionado con una frecuencia de HIC de 6.4% respecto a 0.6% en el grupo placebo en el estudio aleatorizado del NINDS, y del 8.1% vs 0.8% en el ensayo clínico ECAS II. Los factores de riesgo implicados son: a) edad superior a 75 años, b) déficit neurológico grave (NIHSS>22), c) presencia de signos precoces extensos de isquemia en el TC inicial, d) diabetes mellitus o glicemia elevada, e) niveles bajos de plaquetas³⁸⁻⁴⁰.

La presencia de microsangrados en la RM cerebral secundarios a hipertensión arterial o AAC podría ayudar en la selección de pacientes para recibir tratamiento fibrinolítico⁴¹, aunque los datos publicados son aún muy limitados.



Ilustración 8. HIC (PH2) en paciente con infarto cerebral tratado con rt-PA

3. 8 Drogas simpaticomiméticas

Las drogas más frecuentemente implicadas son las anfetaminas, fenilpropanolamina, cocaína y descongestionantes nasales. La mayoría de los casos ocurren en gente joven, causan HIC de localización lobar y en ocasiones son múltiples. Las HIC asociadas al consumo de cocaína se han atribuido a elevación de la presión arterial transitoria y vasoconstricción que favorecerían la ruptura de MAV preexistentes, y vasoespasmo multifocal y trombosis intraluminal ^{42,43}.

3. 9 Vasculitis

Diferenciaremos entre vasculitis infecciosas y no infecciosas. La primera puede ser secundaria a infecciones bacterianas, fúngicas y menos frecuentemente virales.

La angeitis granulomatosa del SNC puede producir infartos cerebrales y HIC. La clínica suele ser aguda o subaguda en forma de deterioro cognitivo, cefalea y crisis comiciales. Se produce la ruptura de arterias de pequeño y mediano calibre y requiere tratamiento con inmunosupresores⁴⁴.

3. 10 Miscelánea

Otras causas de HIC comprenden: enfermedad de Moya-Moya, trombosis de venas y senos cerebrales, endometriosis cerebral, endarterectomía carotídea, síndrome de Zieve, shunt ventrículo-peritoneal, hemodiálisis y las enfermedades hematológicas (leucemia, púrpura trombótica trombocitopénica, afibrinogenemia, déficit factor de von Willebrand, mieloma múltiple, coagulación intravascular diseminada).



Ilustración 9. Angiografía convencional de un paciente con enfermedad de Moya-Moya.

4 CLÍNICA DE LA HEMORRAGIA CEREBRAL

Las manifestaciones clínicas dependerán del tamaño, localización y etiología de la HIC. Más del 90% de los casos debutan con síntomas focales de instauración aguda que variarán según la localización de la HIC. La forma de instauración será gradual (minutos a horas) en 2/3 de los casos y brusca (segundos) en 1/3 de las HIC. El ictus al despertar es poco frecuente (15%)⁴⁴. El déficit focal podrá ir acompañado de cefalea (40% vs 17% en ictus isquémico)⁴⁵, náuseas, vómitos y disminución precoz del nivel de conciencia (50%). La elevación de la presión arterial hasta niveles muy importantes ocurre en el 90% de los casos. Pueden aparecer signos de irritación meníngea en los casos en los que exista paso de sangre al LCR y crisis comiciales parciales o parciales secundariamente generalizadas que estarán presentes en el 6 a 7% de las HIC, más frecuentes en las lobares⁴⁶.

5 DIAGNÓSTICO DE LA HEMORRAGIA CEREBRAL

Se iniciará con la historia clínica que deberá recoger la presencia de antecedentes familiares de ictus o malformaciones vasculares intracraneales, hábitos tóxicos (alcohol, tabaco y drogas simpaticomiméticas), antecedentes personales de hipertensión arterial, enfermedades sistémicas (vasculitis, tumores y enfermedades hematológicas), enfermedades neurológicas (crisis epilépticas y estado neuropsicológico previo) y fármacos (antiagregantes, anticoagulantes, píldoras dietéticas).

En la exploración general se buscarán signos de enfermedades sistémicas y de hipertensión arterial (fondo de ojo: retinopatía hipertensiva o hemorragias subhialoideas o angiomas retinianos asociados a MAV), y se realizará la exploración neurológica.

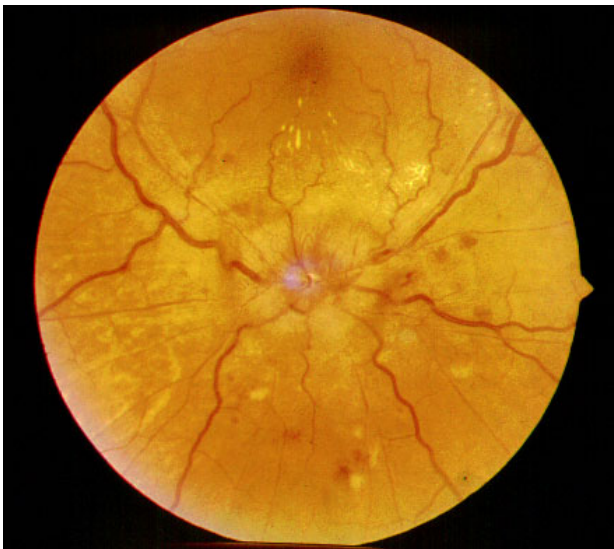


Ilustración 10. Retinopatía hipertensiva

Las exploraciones complementarias incluirán pruebas de laboratorio (hemograma, coagulación, función hepática y renal, glucemia, ionograma y presencia de tóxicos), electrocardiograma y radiografía de tórax, que nos ayudarán en el diagnóstico de hipertensión previamente no conocida o de enfermedades hematológicas. Se determinarán la presión arterial, temperatura y saturación de oxígeno mediante pulsioximetría.

La TC craneal sin contraste continúa siendo el método diagnóstico de elección para la HIC aguda. Nos permite el cálculo del volumen y en algunos casos nos ayuda en el diagnóstico etiológico.

El cálculo del volumen de la HIC se puede medir mediante la fórmula $A \times B \times C / 2$ ^{47,48}, en el que A es el diámetro mayor de la HIC en el corte tomográfico que muestra la hemorragia de mayor tamaño, B es el mayor diámetro transversal de la HIC medido a 90° de la medición de A, y C es el número de cortes tomográficos en los que se observa la HIC (si el grosor de cada corte es de 10 mm). El producto de estos tres valores dividido entre 2 nos da el volumen del hematoma en cm^3 .



Ilustración 11. Cálculo del volumen de la HIC

Si la TC craneal nos muestra una lesión única, su localización nos ayudará en el estudio etiológico. La localización profunda nos indicará probablemente una causa hipertensiva. Así, la distribución topográfica de las HIC hipertensivas es la siguiente: putamen (30-50%), sustancia blanca subcortical (30%), cerebelo (16%), tálamo (10-15%) y protuberancia (5-12%). Si la localización es lobar, deberemos excluir otras causas (secundarias)⁴⁹. En las HIC localizadas en la cabeza del caudado es obligatorio descartar la existencia de una MAV o aneurisma de la arteria comunicante anterior.

La presencia de un nivel líquido-sangre sugiere un trastorno de la coagulación, hemorragia en una cavidad quística o una hemorragia de comienzo muy reciente; la localización atípica o HIC de bordes mal definidos o con área de edema extensa alrededor en una TC realizada precozmente, sugiere la presencia de un tumor. La localización en la cisura de Silvio, cisura interhemisférica o cisterna cuadrigeminal sugieren sangrado secundario a la ruptura de un aneurisma de la arteria cerebral media, comunicante anterior o extremo de la basilar, respectivamente.

La RM complementa la información obtenida por TC, especialmente por su mayor sensibilidad para detectar lesiones subyacentes (tumores, angiomas venosos y cavernomas) y por la posibilidad de realizar angiografía por RM. Las secuencias T2 y T2* son especialmente sensibles para su detección en la fase aguda (<3 horas)^{50, 51}. La RM permite también identificar sangrados antiguos mediante secuencias específicas.

El papel de la arteriografía se ha modificado en los últimos años debido a la posibilidad de practicar angiografías por RM. El estudio de Halpin et al mostró que si la TC craneal presentaba signos de que pudiera existir una lesión subyacente (sangre subaracnoidea o intraventricular, calcificaciones intracraneales, estructuras vasculares prominentes o determinadas localizaciones, por ejemplo una HIC perisilviana) la arteriografía convencional era positiva en el 84% de los pacientes. Cuando la TC craneal no presentaba estos signos, la arteriografía sólo era positiva en el 24% de los casos⁵². En el estudio de Zhu et al, la arteriografía fue positiva en el 49% de los pacientes con hematoma lobar (10% positiva en pacientes ancianos con HTA previa y positiva en el 64% de los pacientes <45 años no hipertensos) y del 65% con hemorragia intraventricular pura. En los pacientes hipertensos con HIC putaminales, talámicas o de fosa posterior el beneficio diagnóstico de la arteriografía fue del 0%⁵³.

La arteriografía cerebral convencional debería realizarse en aquellos pacientes con HIC de etiología no aclarada, sobre todo si son jóvenes y están clínicamente estables.

6 PRONÓSTICO DE LA HEMORRAGIA CEREBRAL

La mortalidad de la HIC continua siendo muy elevada. Entre el 35 y 52% de los pacientes han fallecido a los 30 días, la mitad de ellos durante las primeras 48 horas. Únicamente el 10% de los pacientes son independientes a los 30 días y el 20% a los 6 meses.

Los factores pronósticos de elevada mortalidad son el volumen de la HIC, el nivel de conciencia al ingreso y la presencia de sangre intraventricular^{3-4,54-55}. Broderick et al observaron que la mortalidad al mes se predecía según la puntuación inicial en la escala de Glasgow³ (apéndice 1). En este estudio, los pacientes con una escala inferior a 9 y un volumen superior a 60 ml tenían una mortalidad del 90% a los 30 días, mientras que aquellos pacientes con escala de Glasgow igual o superior a 9 y un volumen de HIC inferior a 30 ml, la mortalidad era del 17%. Masè et al revisaron 138 pacientes hospitalizados por una HIC y establecieron un modelo predictivo de mortalidad a los 30 días que incluía las variables: volumen de HIC, escala de Glasgow y volumen de sangre intraventricular, identificadas en un análisis de regresión logística⁴.

En los hematomas cerebelosos la compresión de las cisternas cuadrigeminales se ha relacionado con mal pronóstico, y la localización en vermis y la presencia de hidrocefalia aguda con el deterioro neurológico⁵⁶.

El crecimiento del hematoma dentro de las primeras 24 horas se ha relacionado con deterioro neurológico precoz y mayor mortalidad a los 3 meses^{6,7}. Sin embargo el volumen de la hipodensidad perihematoma precoz

(<24 horas) no se ha relacionado con peor pronóstico funcional⁵⁷. La extravasación de contraste radiológico en un estudio de Becker et al se asoció con incremento de mortalidad intrahospitalaria, junto con el tamaño de la HIC y la escala de Glasgow, probablemente porque refleja crecimiento del hematoma⁵⁸.

La hipodensidad perihematoma tardía (>48 horas) produce efecto masa y posterior herniación por lo que se ha implicado como responsable de la mortalidad en fase subaguda^{59,60}.

El pronóstico a largo plazo y las recurrencias de la HIC han sido poco estudiados. Fogelhom et al observaron que el 35% de los pacientes estaban vivos al final de un seguimiento medio de 32 meses, el 45% eran parcialmente dependientes y el 4% totalmente dependientes⁶¹. Arakawa et al publicaron una tasa de recurrencia del 2% anual en 74 pacientes con HIC de causa hipertensiva seguidos durante 2.8 años⁶². La localización de la recurrencia era diferente a la HIC inicial. La tasa de recurrencia era de 10% por paciente y año cuando la presión arterial diastólica media era >90 mmHg durante las visitas de seguimiento e inferior a 1.5% cuando la presión arterial diastólica era menor.

7 PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA HEMORRAGIA CEREBRAL

El tratamiento de la hipertensión arterial leve-moderada disminuye de forma significativa el riesgo de ictus isquémico y hemorrágico. El estudio SHEP mostró que el tratamiento de la hipertensión arterial sistólica aislada disminuye el riesgo de HIC en un 50%⁶³⁻⁶⁵.

El estudio Framingham indicó que el consumo diario de frutas y vegetales puede disminuir el riesgo de ictus isquémico y hemorrágico⁶⁶. El consumo controlado de alcohol sería otra medida a seguir, así como mantener un control estricto de los niveles de anticoagulación.

Las recomendaciones⁶⁷, por tanto, son:

1. El tratamiento de la hipertensión arterial es la medida más efectiva para disminuir la morbimortalidad secundaria a HIC (nivel de evidencia I a II, grado de recomendación A)
2. El control de los niveles de anticoagulación en pacientes con acenocumarol disminuye el riesgo de HIC secundaria (nivel de evidencia I, grado de recomendación A)
3. La selección cuidadosa de pacientes tributarios a tratamiento trombolítico en el infarto agudo de miocardio e infarto cerebral puede disminuir la tasa de HIC secundaria (nivel de evidencia I, grado de recomendación A)
4. El consumo de frutas y vegetales, así como no tomar alcohol en cantidades excesivas y no usar drogas simpaticomiméticas puede disminuir el riesgo de HIC (niveles de evidencia III a V, grado de recomendación C)

8 TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA CEREBRAL

La escasez de ensayos clínicos aleatorizados en el tratamiento médico o quirúrgico de la HIC es uno de los primeros problemas que nos encontramos. Actualmente no existe ningún tratamiento eficaz demostrado para la HIC⁶⁷.

La asistencia médica en la HIC incluye tres aspectos principales:

- a. Medidas iniciales en el área de urgencias
- b. Tratamiento médico
- c. Evaluación del tratamiento quirúrgico

8.1 Medidas iniciales en urgencias

Las medidas terapéuticas en el área de urgencias irán encaminadas a garantizar la función respiratoria y el estado cardiocirculatorio⁴⁹. La decisión de intubación vendrá guiada por la presencia de signos de ventilación insuficiente ($pO_2 < 60$ mmHg o $pCO_2 > 50$ mmHg) o riesgo evidente de aspiración y no por la puntuación en la escala de Glasgow. Se recomienda la administración de oxigenoterapia a todos aquellos pacientes en los que se sospeche una HIC⁶⁷.

Si el paciente no requiere ventilación asistida, deberá ingresar en una unidad de ictus⁶⁸, con la posibilidad de ser trasladado a una unidad de cuidados intensivos, al menos durante las primeras 24 horas, en caso de deterioro neurológico e inestabilidad hemodinámica. Otro aspecto fundamental en la evaluación inicial es la detección de defectos de coagulación que requieran tratamiento urgente. Generalmente se tratará de revertir el efecto de

anticoagulantes o fibrinolíticos. Se utilizará sulfato de protamina a dosis de 1 mg por cada 100 U de heparina en infusión endovenosa lenta; complejo protrombínico 2000 U en infusión endovenosa lenta y vitamina K para los pacientes con tratamiento anticoagulante y crioprecipitados junto a transfusión de hematíes para aquellos pacientes con tratamiento fibrinolítico⁶⁹.

8. 2 Tratamiento médico

Únicamente se han realizado 4 ensayos clínicos randomizados que han evaluado diferentes tratamientos médicos: a) 2 con corticoides vs placebo, b) glicerol vs placebo, c) hemodilución vs el mejor tratamiento médico.

El primer estudio que comparó dexametasona vs placebo fue realizado en la era pre-TC y no demostró ningún beneficio del tratamiento con corticoides⁷⁰. Pougvarin et al realizaron otro estudio en HIC identificada por TC, en el que se comparó dexametasona vs placebo, siendo la mortalidad del 48% y 45%, respectivamente (no significativo). Sin embargo, se detectó un aumento significativo de las complicaciones infecciosas en el grupo tratado con dexametasona⁷¹. Yu et al compararon el tratamiento con glicerol durante 6 días respecto a placebo, no encontrando diferencias significativas en la mortalidad ni dependencia⁷². Finalmente, el Italian Acute Stroke Study Group comparó la hemodilución con el mejor tratamiento en un estudio que incluyó 164 pacientes con HIC. La hemodilución consistía en practicar una sangría por venopunción (350 cm³), y posteriormente la administración de la misma cantidad de dextrano. Este procedimiento se repetía hasta disminuir el hematocrito a niveles inferiores a 35%, aunque en ningún paciente se realizó en más de tres

ocasiones. No se observaron diferencias significativas en morbimortalidad a los 6 meses⁷³.

Por tanto, la mayoría de recomendaciones se basan en guías generales de tratamiento de pacientes ingresados en unidades neurológicas de cuidados intensivos, así como en la experiencia de tratamiento de la HIC en series clínicas⁶⁷.

El tratamiento médico se basará en el control de la presión arterial, la hipertensión endocraneal, la temperatura y la euvolemia, así como en la prevención de recurrencias de las crisis comiciales, de la trombosis venosa profunda y en una correcta nutrición.

8. 2. 1 Tratamiento de la presión arterial

No existe ningún estudio que permita determinar qué niveles de presión arterial deban tratarse⁶⁷. La presión arterial sistólica al ingreso >200 mmHg y la presión arterial media >120 mmHg se han relacionado con el crecimiento del hematoma. Sin embargo, un descenso brusco de la presión arterial puede comprometer la presión de perfusión cerebral. Las recomendaciones actuales indican mantener la presión arterial por debajo de 190/110⁴⁹. Los fármacos a utilizar serían el labetalol o enalapril y, en casos de elevaciones graves de presión arterial, urapidil o nitroprusiato sódico⁶⁷.

8. 2. 2 Manejo de la hipertensión endocraneal

La hipertensión endocraneal (HTE) se define por valores ≥ 20 mmHg durante más de 5 minutos. El objetivo es mantener la presión intracraneal por debajo de 20 mmHg asegurando una presión de perfusión cerebral superior a 70 mmHg^{49,74}. La persistencia de HTE suele conducir a muerte cerebral.

El manejo terapéutico de la HTE comprende unas medidas generales:

- a. Elevar la cabecera a 30°, para favorecer el drenaje venoso⁷⁵.
- b. Prevención y tratamiento de la hipertermia, hipoxia, hipercapnia, hipertensión y agitación⁴⁶.
- c. Evitar soluciones hipoosmolares.
- d. Practicar TC craneal para descartar la presencia de hidrocefalia.

El tratamiento específico de la HTE incluye la osmotherapia, hiperventilación, los relajantes musculares y, en último extremo, la inducción al coma barbitúrico^{49,67,74}.

La osmotherapia se realiza con manitol al 20% con un tiempo máximo de administración de 5 días, al que se le puede añadir furosemida. No se debe utilizar de forma profiláctica. No deben utilizarse corticoides.

La hiperventilación disminuye la pCO₂ y produce vasoconstricción cerebral, que conduce a una disminución rápida pero poco duradera de la presión intracraneal (PIC).

Los relajantes neuromusculares combinados con una sedación adecuada pueden ayudar a disminuir la PIC porque previenen los incrementos de la

presión intratorácica y venosa asociados a la tos, esfuerzos, etc. Se utilizan agentes no despolarizantes como el pancuronio, o de forma alternativa la lidocaína.

El coma barbitúrico es el último recurso para el control de la HTE. Se utiliza el tiopental que actúa disminuyendo el metabolismo cerebral, y por tanto el flujo sanguíneo cerebral, así como reduciendo el edema cerebral.

8. 2. 3 Manejo de los fluidos y nutrición

Se ha de conseguir la euvolemia, con un correcto aporte de electrolitos sodio, potasio, calcio y magnesio. El estado nutricional adecuado es básico para mantener la integridad de piel y mucosas, la masa muscular y la inmunocompetencia. Se recomienda la instauración precoz de nutrición (oral, enteral o parenteral)⁷⁶.

8. 2. 4 Hipertermia

La PIC aumenta en un 5-7% por cada grado centígrado, por lo que debe intentarse mantener la temperatura por debajo de 37°C⁷⁷. Se utiliza paracetamol junto con medidas físicas y tratamiento antibiótico si se detecta una infección subyacente.

8. 2. 5 Tratamiento de las crisis comiciales

Las crisis comiciales son más frecuentes en las HIC lobares y provocan aumentos de la PIC⁴⁶. Deben tratarse con fenitoína o valproato, que se mantendrá durante un mes si se producen durante las primeras 48 horas⁶⁷.

8. 2. 6 Prevención de trombosis venosa profunda

Se utilizará heparina de bajo peso molecular a dosis profiláctica o dispositivos neumáticos.

8. 2. 7 Otros tratamientos

En los pacientes con náuseas o vómitos se utilizarán antieméticos. Algunos autores recomiendan la utilización sistemática de protectores gástricos⁷⁶.

Se tratará la agitación mediante el uso de benzodiazepinas de vida media corta y en ocasiones neurolépticos o analgésicos si son necesarios⁶⁷.

La rehabilitación debe iniciarse tan pronto como sea posible.

8. 2. 8 Tratamiento neuroprotector

Se han realizado varios ensayos clínicos con diferentes fármacos en animales. En un estudio aleatorizado frente a placebo, se evaluó el efecto de citicolina en un modelo de HIC inducido por colagenasa en 68 ratones. Los ratones tratados con citicolina presentaron menor lesión isquémica alrededor del hematoma y mejor pronóstico funcional, aunque no se observaron diferencias en el volumen de la HIC⁷⁸. La administración de muscimol (agonista del GABA), frente a un antagonista del receptor NMDA del glutamato y placebo, a las 4 horas de provocar un hematoma mediante la inyección de colagenasa mejoró el estado funcional de las ratas y el aspecto histológico⁷⁹. Otros agentes

utilizados han sido antagonistas del calcio (emopamil y nimodipino), péptido natriurético auricular y antagonistas del receptor de NMDA⁸⁰⁻⁸³.

En humanos un estudio piloto, doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo mostró que la administración de 2000 mg/día vía oral de citicolina a pacientes en la fase aguda de la hemorragia cerebral era segura y además se observaba una mejor evolución clínica¹⁸⁸. También se está realizando un ensayo piloto con argatroban, un inhibidor selectivo de la trombina, administrado 24 horas después del inicio de los síntomas⁸⁴. Se ha realizado otro ensayo con clometiazol, cuyos resultados están pendientes de publicar aunque, un estudio previo de eficacia con 95 pacientes, no mostró diferencias en morbimortalidad frente a placebo⁸⁵. Un ensayo clínico en fase III con factor VII humano recombinante activado (rFVIIa), analiza la eficacia en la prevención del desarrollo rápido del hematoma en la HIC. El rFVIIa a dosis elevadas puede unirse a las plaquetas activadas con independencia del factor tisular, e iniciar localmente la formación de trombina, fundamental en la formación del trombo hemostático inicial. Se ha administrado a más de 2000 enfermos hemofílicos (33 de los cuales tenían HIC) sin que se detectaran efectos adversos graves⁸⁶.

8.3 Tratamiento quirúrgico

La indicación de tratamiento quirúrgico es controvertida, debido a la dificultad en realizar estudios prospectivos randomizados que incluyan un gran número de pacientes, y por las limitaciones técnicas. El objetivo de la evacuación quirúrgica sería, por un lado, evitar la liberación de sustancias vasoactivas y tóxicas procedentes del coágulo que se han visto implicadas en

el daño neuronal secundario y el edema perihematoma, así como, disminuir la presión intracraneal. Es decir, evitar el efecto tóxico y mecánico del hematoma. En casos seleccionados, además, permite tratar la causa subyacente, como por ejemplo las malformaciones vasculares.

Las técnicas quirúrgicas que se han empleado incluyen craniectomía, aspiración endoscópica guiada por punción-estereotaxia tras la administración de agentes trombolíticos, y la cirugía endoscópica.

El primer ensayo clínico controlado fue publicado por McKissock et al en la era pre-TC⁸⁷. Se incluyeron 180 pacientes diagnosticados a partir de la historia clínica, exploración y angiografía, que se asignaron en el grupo tratado médicamente o bien en el quirúrgico de forma aleatoria. Se excluyeron las hemorragias de fosa posterior. De estos pacientes, 9 no tenían una HIC o bien era de localización posterior. La mayoría de los pacientes fueron tratados dentro de las 48 horas, ninguno dentro de las primeras 24 horas. La morbimortalidad en los pacientes tratados quirúrgicamente fue del 80% frente al 66% en los tratados médicamente.

Juvela et al incluyeron en su estudio 52 pacientes con HIC supratentorial y edades comprendidas entre 15 y 65 años⁸⁸. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la cirugía fue de 14.5 horas (rango 6-48 horas). Los pacientes incluidos en el grupo quirúrgico presentaban peor situación clínica evaluada mediante la escala de Glasgow (GCS) y presentaban sangre

intraventricular un mayor número de casos. La morbimortalidad a los 6 meses fue 96% en el grupo quirúrgico vs 81% en el grupo médico (no significativo).

Batjer et al realizaron un estudio randomizado en el que compararon tratamiento médico, tratamiento quirúrgico y tratamiento médico con monitorización de la PIC⁸⁹. Únicamente se incluyeron 21 casos y no se observaron diferencias.

Auer et al publicaron en 1989 un ensayo clínico randomizado en el que se comparaba el tratamiento médico frente a la cirugía endoscópica. Incluyeron 100 pacientes con HIC supratentorial espontánea, edades comprendidas entre 18 y 80 años, un volumen de HIC > 10 ml y tratados dentro de las 48 horas desde el inicio de los síntomas⁹⁰. Los pacientes tratados quirúrgicamente presentaron a los 6 meses una disminución significativa de la mortalidad (42% vs 70%), con una mejoría en la calidad de vida en el grupo quirúrgico con HIC < 50 cm³.

Morgenstern et al trataron aleatoriamente 35 pacientes con tratamiento médico o quirúrgico mediante craniotomía⁹¹. El grupo quirúrgico presentaba HIC de mayor tamaño y peor escala de Glasgow comparado con el médico. La cirugía se realizó en las primeras 12 horas desde el inicio de los síntomas. La mortalidad fue inferior en el grupo quirúrgico (6%) comparado con el médico (24%) al mes, pero fue similar a los 6 meses (17% vs 24%). El índice de Barthel a los 6 meses fue similar en ambos grupos, aunque con una discreta mejoría en el grupo quirúrgico.

El estudio de Zuccarello et al incluyó 20 pacientes con HIC supratentorial (9 recibieron tratamiento quirúrgico y 11 médico). La técnica quirúrgica empleada

fue craniotomía en 5 casos y evacuación estereotáxica en 4 casos. Esta última técnica fue la de elección en las hemorragias profundas. El tiempo medio entre el inicio de los síntomas y la cirugía fue de 8 horas y 35 minutos. El seguimiento a los 3 meses evidenció una tendencia a una mejor evolución, no significativa, en los pacientes tratados quirúrgicamente⁹².

Cuatro meta-análisis de los diferentes estudios controlados han concluido que no puede considerarse un tratamiento superior al otro, médico o quirúrgico⁹³⁻⁹⁶.

Existen además numerosos estudios publicados no randomizados, con resultados variables, que muestran un beneficio de la cirugía en hemorragias cerebelosas de >3 cm de diámetro o cuando producen compresión de tronco, y en HIC lobares en pacientes jóvenes con deterioro neurológico^{97,98}.

Las HIC cerebelosas representan una situación especial, dado que el deterioro neurológico es impredecible. En una revisión de 72 HIC cerebelosas, el análisis multivariado identificó como variables que predecían el deterioro la localización de la HIC en vermis y la hidrocefalia aguda⁵⁶. Los estudios referentes al tratamiento de la hemorragia intraventricular primaria o secundaria son escasos. Generalmente cuando producen hidrocefalia y deterioro neurológico se requiere la colocación de drenajes o sistemas permanentes de derivación. La información sobre los trombolíticos locales es positiva ya que reducen la mortalidad, pero procede de series aisladas no controladas⁹⁹⁻¹⁰².

Basándose en la literatura, se han establecido una serie de recomendaciones de indicación quirúrgica que se resumen en la siguiente tabla^{1,49,67}.

Tabla 2. Recomendaciones para el tratamiento quirúrgico en la HIC

-
1. Pacientes con HIC cerebelosa >3 cm de diámetro, con deterioro neurológico (GCS \leq 13), o compresión de tronco o hidrocefalia (NE III-V, gr C)
 2. Pacientes con HIC asociadas a una lesión estructural subyacente (aneurisma o MAV) si la lesión es quirúrgicamente accesible y el pronóstico funcional del paciente es óptimo (NE III-V, gr C)
 3. Pacientes jóvenes (<65 años) con HIC lobar de tamaño > 50 cm³ y deterioro neurológico (NE II-V, gr B)

NE nivel de evidencia, gr grado de recomendación

9 FISIOPATOLOGÍA DE LA HEMORRAGIA CEREBRAL

La aproximación al conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que se desencadenan tras la ruptura inicial de la arteria cerebral contempla dos eventos principales: la hipodensidad perihematoma (HPH) y el crecimiento del hematoma.

9.1 Hipodensidad perihematoma: edema y daño neuronal secundario

Tras la ruptura arterial y formación del hematoma, aparece edema a su alrededor que se inicia a las pocas horas, siendo máximo a las 24-48 horas, y que se mantiene hasta el quinto día para posteriormente desaparecer lentamente. La relación entre el edema o hipodensidad alrededor del hematoma, con el deterioro neurológico es controvertida.

A diferencia de la falta de datos experimentales sobre el crecimiento del hematoma, existen varios modelos animales que han estudiado lo que ocurre en el área que rodea a la HIC. Se han sugerido varios mecanismos responsables del desarrollo de la HPH, como son la isquemia, la alteración de la barrera hematoencefálica, la cascada inflamatoria y de la coagulación. Todos ellos obedecen, básicamente, al efecto mecánico y al efecto tóxico del propio hematoma.

9. 1. 1 Isquemia

El papel de la isquemia como responsable del daño neuronal secundario en la HIC ha sido analizado en modelos experimentales en animales y en estudios en humanos, con resultados contradictorios.

La HIC, por un efecto mecánico, puede producir compresión de la microvasculatura circundante, inducir a la isquemia en las regiones perihematoma y contribuir al daño neuronal. La confirmación del insulto isquémico conlleva la posibilidad de utilizar nuevas estrategias terapéuticas.

Los primeros estudios que mostraron la presencia de reducción del flujo sanguíneo cerebral se realizaron con modelos experimentales de HIC en ratas. Sinar et al utilizaron un modelo de HIC en ratas mediante un microbalón que se hinchaba en el núcleo caudado. Inmediatamente se observaba un aumento de la presión intracraneal, acompañado de una reducción del flujo sanguíneo cerebral (FSC) (inferior a 20 ml/100mg/min) en el córtex frontal ipsilateral que persistía hasta 4 horas después de deshinchar el microbalón. Estos resultados sugerían que el daño isquémico se produce al inicio de la formación del hematoma y que no se podría prevenir con su evacuación. Este procedimiento ocasionaba además, una lesión isquémica en el núcleo caudado ipsilateral pero no edema cerebral circundante¹⁰³.

Nehls et al compararon dos grupos de ratas a las que se introducía un microbalón que se hinchaba en un grupo durante 5 minutos y en el otro durante 4 horas. Observaron una disminución más marcada del FSC en el segundo grupo, lo que apoya la hipótesis de que una intervención precoz podría mejorar el daño secundario a la isquemia¹⁰⁴.

Mendelow et al utilizaron un modelo animal de administración de sangre autóloga a través de un catéter colocado en el núcleo caudado utilizando varios volúmenes. Observaron que el aumento de la PIC no producía una reducción global importante de la presión de perfusión cerebral, aunque era mayor que en el grupo control. También observaron en un modelo de microbalón inflable que la reducción del FSC se mantenía desde el inicio hasta las 4 horas pero disminuía hacia las 24 horas. El tratamiento previo con nimodipino redujo el área de isquemia, y la administración de antagonistas del receptor NMDA disminuyó el volumen del edema cerebral. También la inmunosupresión inducida por irradiación corporal consiguió disminuir el edema cerebral, lo que sugería la participación de mecanismos inflamatorios en su producción⁷⁴.

Más recientemente, varios estudios en humanos mediante técnicas de SPECT, PET y RM han demostrado la presencia de isquemia en el área perihematoma. En un estudio realizado de 23 pacientes, Mayer et al detectaron mediante SPECT, una disminución del FSC durante las primeras 24 horas que tendió a normalizarse en los 3 días siguientes. Sin embargo, los autores no pudieron asegurar si la disminución del FSC era suficientemente importante como para producir isquemia¹⁰⁵. Diringer et al estudiaron mediante PET 12 pacientes con HIC de localización profunda en las primeras 24 horas. El FSC estaba reducido de forma simétrica en ambos hemisferios en comparación con sujetos control¹⁰⁶.

Recientemente un estudio retrospectivo en 12 pacientes a los que se realizó una RM DWI-PWI dentro de las primeras 6 horas mostró la disminución de ADC en el área perihematoma en tres pacientes que posteriormente se

deterioraron clínicamente, en los que la PWI no mostró áreas de hipoperfusión focales pero sí hipoperfusión de todo el hemisferio ipsilateral. Los mecanismos por los que la señal de ADC estaba disminuida no pueden ser explicados por el escaso número de pacientes estudiados, pero dado que no se observaron defectos focales de hipoperfusión, se sugiere el papel del efecto tóxico del hematoma y de los productos de inflamación¹⁰⁷.

Sin embargo, los últimos estudios coinciden en demostrar la ausencia de penumbra isquémica. Qureshi et al utilizaron un modelo animal con sangre autóloga en perros a los que se medía el flujo sanguíneo cerebral regional mediante microesferas radiomarcadas, dentro de las primeras 5 horas. Aunque detectaron un aumento en la PIC y de la presión arterial media, no se observó una reducción del FSC en el área perihematoma ni en otras regiones. Los autores argumentan que la compresión mecánica inducida por el hematoma es incompleta en comparación con el modelo del microbalón y que existe una compensación suficiente a través de colaterales que previenen de la isquemia¹⁰⁸.

Otros estudios en humanos utilizando PET, RM con secuencias en difusión y espectroscopia realizados a partir de las 24 horas desde el inicio de los síntomas no han demostrado tampoco tejido isquémico perihematoma^{109,110}. La crítica a estos trabajos ha sido que no se analizaron en las primeras horas.

Más recientemente, un estudio prospectivo de RM multimodal en 32 pacientes con HIC de menos de 6 horas de evolución, no detectó cambios en las secuencias de perfusión o de ADC. Estos resultados indican que no existe isquemia relevante en el área perihematoma¹¹¹.

9. 1. 2 Efecto tóxico

Si bien la contribución de la isquemia al daño neuronal secundario es controvertida, el papel que desempeñan la liberación de sustancias vasoactivas y proteínas séricas procedentes del coágulo es más claro. A este mecanismo se le denomina “efecto tóxico” del hematoma.

Lee et al mostraron en varios trabajos, utilizando diferentes modelos de HIC en ratas, el papel fundamental de la trombina. Así, al infundir plasma o hematíes en los ganglios basales de la rata no se produjo edema, en contra de lo que ocurrió al introducir sangre total. Estos hallazgos sugirieron que la cascada de la coagulación jugaba un papel importante en la producción del edema. El efecto se multiplicó al añadir protrombinasa, un complejo de factores que catalizan la conversión de protrombina a trombina. Al infundir directamente trombina se produjo igualmente edema de forma dosis-dependiente, mientras que, al añadir un inhibidor selectivo de la trombina, la hirudina, se consiguió disminuir la cantidad de edema producido^{112,113}.

En un estudio posterior, la infusión de trombina produjo una reducción del FSC precoz y transitoria, sin llegar al umbral de isquemia. Se observó también alteración de la barrera hematoencefálica (BHE) a las 24 horas en el hemisferio donde se había infundido trombina, lo que sugirió la implicación de la trombina por mecanismos desconocidos. Se administró también trombina a cultivos celulares detectándose un aumento de LDH que es un marcador de muerte celular. Este dato indicó que la trombina poseía propiedades citotóxicas que

podrían ser responsables del daño neuronal secundario en la HIC, en lugar de la isquemia¹⁴.

La trombina es una proteína sérica, producida de la conversión de la protrombina a través del factor X activado por la vía intrínseca o extrínseca de la coagulación, y es responsable de la conversión de fibrinógeno a fibrina.

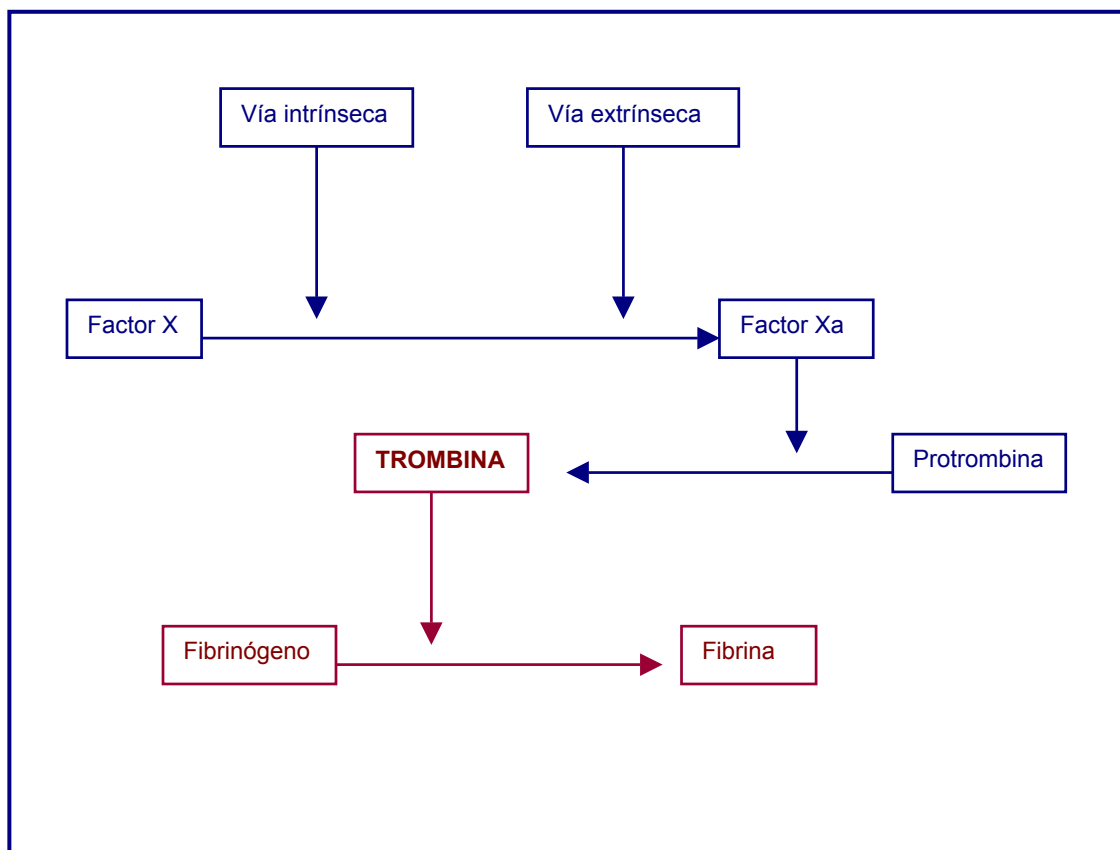


Ilustración 12. Mecanismos de activación de la trombina

Pero, además de su función en la coagulación posee efectos celulares mediados a través de sus receptores localizados en plaquetas, células endoteliales, fibroblastos, neuronas y la glía. La trombina estimula la

quimiotaxis de leucocitos, expresión de moléculas de adhesión y liberación de citoquinas, como la interleukina-1(IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α)^{112,113}. Así, un estudio experimental de HIC mediante infusión de trombina en ratas a las que se inyectaba un adenovirus con sobreexpresión de un antagonista del receptor de la IL-1 mostró disminución del edema y de la respuesta inflamatoria perihematoma¹¹⁵.

Qureshi et al evidenciaron que esta respuesta inflamatoria no se detectaba de forma precoz (1,5 horas) tras la formación de HIC mediante infusión de sangre autóloga en perros¹¹⁶, a diferencia de lo que ocurre en la isquemia cerebral. En un modelo de HIC producido tras la administración de colagenasa intracerebral en ratas, del Bigio et al estudiaron la correlación histológica con los hallazgos de RM en diferentes fases de la evolución del hematoma, y observaron la aparición de infiltrados aislados de neutrófilos a las 4 horas, que aumentaron en número con un pico máximo a las 24 horas, y desaparecieron a las 72 horas coincidiendo con el máximo volumen de edema¹¹⁷.

La relación entre las moléculas de inflamación y la HPH fue estudiada por Castillo et al en 124 pacientes con HIC supratentorial espontánea de menos de 24 horas de evolución. Los niveles de TNF- α , molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), e interleukina 6 (IL-6) al ingreso se correlacionaron con el volumen de la hipodensidad perihematoma a los 3-4 días del inicio de los síntomas. En el análisis de regresión logística los niveles de TNF- α se correlacionaron de forma significativa e independiente con el volumen de la HPH¹¹⁸.

La trombina también puede afectar la permeabilidad de la BHE^{113,114}. La alteración de la BHE en la HIC ocurre de forma más tardía, entre las 4 y las 12

horas^{112,119}. Estudios en células endoteliales sugieren que la trombina aumenta la permeabilidad en función de la dosis administrada. Pero además, también se ha observado que la trombina activa la gelatinasa A (MMP-2) en las células endoteliales, lo que conduciría a la degradación de la matriz extracelular y la disrupción de la BHE¹²⁰. La administración de inhibidores de las metaloproteasas en un modelo de HIC inducido por colagenasa reduce la cantidad de HPH, y los niveles elevados de MMP-9 se han asociado con la HPH en humanos en varios trabajos^{121,122}.

La trombina a dosis elevadas tendría un efecto deletéreo, pero se ha observado que la administración de pequeñas dosis de trombina ejerce un efecto neuroprotector, probablemente debido a la activación de receptores de la trombina, inhibidores de ésta y activación de “heat shock” proteínas¹²³. El pretratamiento con dosis bajas de trombina ha demostrado atenuación del edema en un modelo animal de edema cerebral inducido por dosis elevadas de trombina. Además, el efecto neuroprotector desaparece al infundir conjuntamente trombina con hirudina, un inhibidor de ésta¹²⁴. Por otro lado, la infusión de dosis bajas de trombina produce un incremento de los niveles de coliginina (inhibidor de la trombina) y disminuye la formación de edema en un modelo animal de HIC¹²⁵.

Además de la trombina otras moléculas se han implicado en la formación de la HPH. Xi et al mostraron que los hematíes lisados al ser inyectados en el núcleo caudado de las ratas, producían alteración de la BHE a las 24 horas y extensas

áreas de edema. Se ha postulado que la alteración de la BHE se produciría por el efecto directo del hierro liberado tras la lisis de los hematíes^{126,127}.

El sistema del complemento parece jugar un papel importante en la HPH. La deplección del complemento en ratas a las que posteriormente se provoca una HIC con sangre autóloga reduce el edema a las 24 y 72 horas con respecto al grupo control, y disminuye la expresión de TNF- α en el tejido cerebral a las 2 horas de la HIC¹²⁸.

En resumen, la presencia del hematoma produce edema y daño neuronal en el parénquima circundante. El edema precoz, detectado a los minutos en animales y a las 3 horas por TC en humanos parece ser debido a la retracción del coágulo y al acúmulo de sustancias osmóticamente activas procedentes del mismo^{129,130}. Los datos experimentales sugieren que, posteriormente, se altera la BHE por acción de la trombina produciéndose edema vasogénico, que se intensifica por la acción de los productos de degradación de la hemoglobina y por el sistema del complemento de forma más tardía¹³¹. El aumento progresivo del edema produce efecto masa que es parcialmente responsable de la mortalidad subaguda en la HIC⁶⁰.

La liberación de las proteínas séricas del hematoma a través del efecto citotóxico directo de la trombina y de la activación de la cascada inflamatoria, y en menor medida la isquemia circundante, producirían el daño neuronal secundario. Esta muerte neuronal sería predominantemente por necrosis, aunque recientemente se ha sugerido la presencia de apoptosis asociada a la expresión del factor nuclear κ B en el núcleo de las células neurales¹³²⁻¹³⁴.

La HPH ha sido ampliamente estudiada tanto por modelos experimentales en animales como en humanos, pero el papel que juega en el deterioro clínico es aún controvertido¹³⁵. El pico de edema se produce después de las primeras 48 horas y sin embargo la mitad de la mortalidad en la HIC se produce durante los dos primeros días. Estos resultados sugieren que el deterioro neurológico precoz obedece a mecanismos alternativos. En un análisis secundario realizado por Gebel et al a partir de una cohorte de pacientes con HIC estudiados con TC dentro de las primeras 3 horas desde el inicio de los síntomas, y repetido a la hora y a las 20 horas, se observa que el volumen de la HPH se incrementa un 75% durante las primeras 24 horas, pero que no se asocia a un peor estado funcional a los 3 meses¹³⁶. Por el contrario, la HPH tardía se ha identificado como factor de mal pronóstico en series aisladas de pacientes^{59,60}.

Los mecanismos implicados en la formación de la HPH se resumen en la ilustración 13.

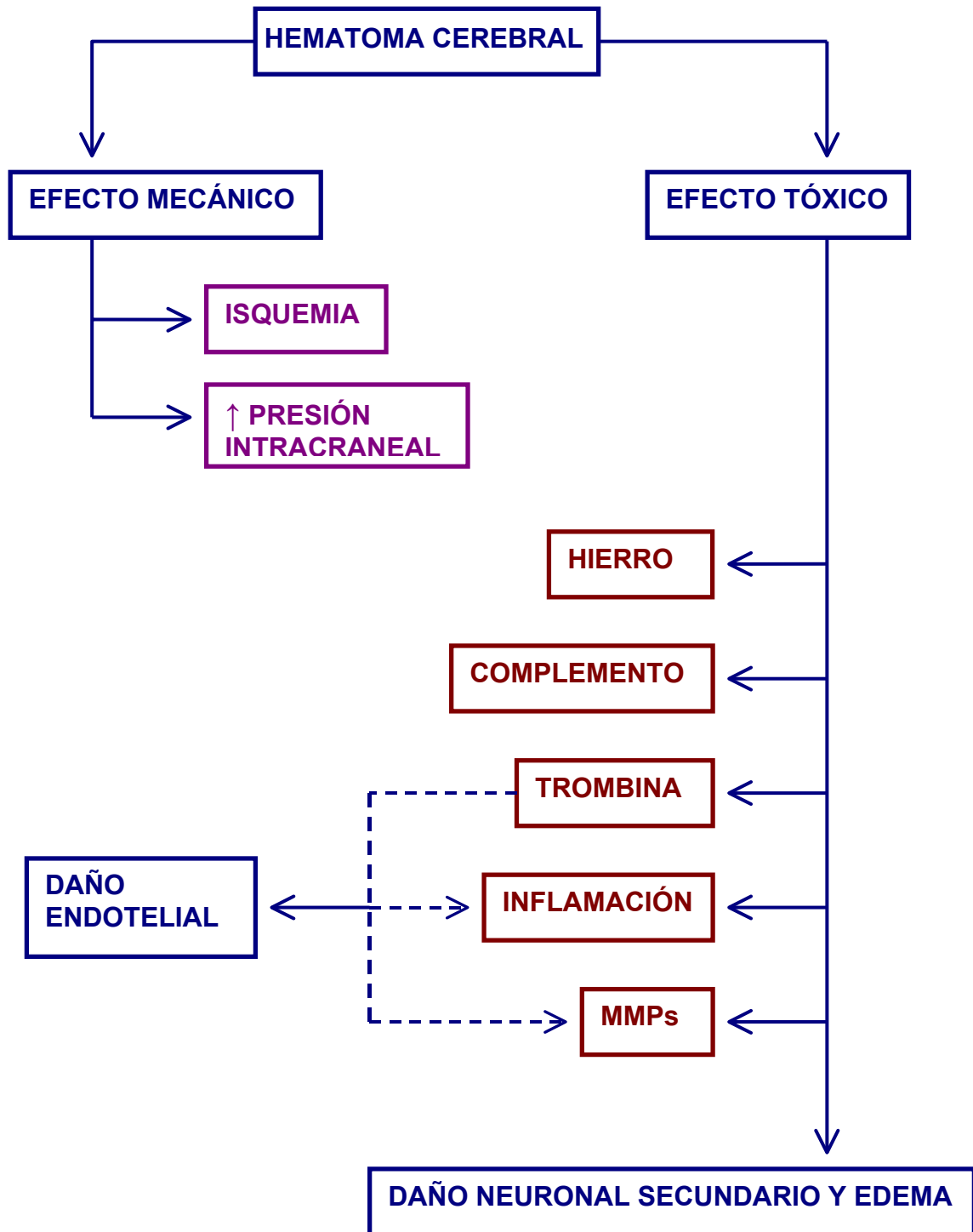


Ilustración 13. Mecanismos implicados en el desarrollo de la hipodensidad perihematoma

9.2 Crecimiento del hematoma

El sangrado intraparenquimatoso es resultante de la ruptura de una arteria cerebral. Las pequeñas arterias perforantes que se originan en la arteria basilar, cerebral anterior, posterior o media son las más frecuentemente afectadas. Según la localización seguirán una determinada dirección en su extensión, anteroposterior en las HIC de ganglios basales o lateral con invasión ventricular frecuente en las HIC talámicas.

Inicialmente, en la era pre-TC, se había considerado que la HIC presentaba un curso monofásico¹³⁷. Posteriormente los estudios patológicos de Fisher aportaron indicios sobre la presencia de sangrado continuado¹⁰. En la periferia de la HIC se encontraron plaquetas aglutinadas y fibrina, por lo que se postuló que la hemorragia inicial ejercería presión sobre los capilares y arteriolas adyacentes, provocando su ruptura y produciendo así la expansión del hematoma. El aumento de la PIC originado alrededor de la hemorragia detendría el sangrado.

Posteriormente, varios estudios han confirmado que durante las primeras 24 horas el sangrado continúa. Fujii et al revisaron 419 casos de HIC, a los que se había realizado una TC craneal dentro de las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas y un segundo examen a las 24 horas del ingreso. En 60 pacientes (14.3%) se observó crecimiento del hematoma. El riesgo de crecimiento de la HIC disminuía significativamente en relación inversa al tiempo hasta la realización de la TC y aumentaba en aquellos pacientes con afectación

hepática y cuanto mayor era el volumen basal. Los pacientes con HIC de formas irregulares y alteraciones de la coagulación tenían mayor riesgo de presentar crecimiento del hematoma. El crecimiento del hematoma se asoció a un peor pronóstico clínico⁶. El mismo grupo publicó posteriormente un estudio de 627 pacientes con HIC valoradas dentro de las primeras 24 horas. La secuencia de TC fue la misma que en el primer trabajo. El 14% de los casos mostró crecimiento del hematoma, definido como el aumento del volumen $>50\%$ respecto al volumen inicial y $>2\text{ cm}^3$ entre la primera y segunda TC craneal, o bien un aumento del volumen $>20\text{ cm}^3$ entre la primera y segunda TC. El análisis multivariado demostró que los factores que se asociaban de forma independiente al crecimiento de la HIC fueron el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la realización de la TC craneal, el consumo de alcohol $>50\text{ g/d}$, la morfología irregular del hematoma, la presencia de disminución del nivel de conciencia y los niveles de fibrinógeno bajos ($241\pm 8\text{ mg/dl}$). El volumen inicial del hematoma no se asoció a su crecimiento posterior. Además, el crecimiento de la HIC se asoció de forma independiente a una mayor mortalidad a los 3 meses¹³⁸.

Kazui et al revisaron 204 pacientes con HIC espontánea, a los que se realizó una TC inicial dentro de las primeras 48 horas y una de control dentro de las 120 horas desde el inicio de los síntomas. Se definió como crecimiento del hematoma el aumento en el volumen $\geq 12.5\text{ cm}^3$ ó ≥ 1.4 veces el volumen inicial. El 20% de los pacientes presentaron crecimiento del hematoma, que se observó de forma mayoritaria en aquellos pacientes en los que se había

realizado la TC craneal dentro de las primeras 6 horas. El deterioro clínico, evaluado como agravamiento en el nivel de conciencia o de los déficits neurológicos a través de anotaciones médicas, se detectó en 27 de 41 pacientes con crecimiento de la HIC y en 23 de 163 pacientes sin crecimiento⁸. Los mismos autores revisaron posteriormente 186 pacientes con HIC y compararon las características clínicas y de laboratorio entre los que habían presentado crecimiento del hematoma y los que mostraron un volumen estable. El análisis de regresión logística identificó 5 variables que se relacionaban de forma independiente con el crecimiento del hematoma: la historia previa de infarto cerebral, la afectación hepática, la interacción entre el volumen inicial del hematoma $\geq 25 \text{ cm}^3$ y el tiempo hasta la realización de la TC craneal < 6 horas, la interacción entre la glucemia plasmática $\geq 141 \text{ mg/dl}$ y la presión arterial sistólica $\geq 200 \text{ mmHg}$ y la interacción entre la $\text{HbA}_{1c} \geq 5.1\%$ y la presión arterial sistólica $\geq 200 \text{ mmHg}$ ¹³⁹.

Sin embargo, el único estudio prospectivo realizado con el objetivo de determinar la frecuencia del crecimiento precoz de la HIC no detectó ninguna variable clínica, radiológica o analítica predictiva del crecimiento. Este estudio, conducido por Brott et al, evaluó 103 pacientes con HIC diagnosticada mediante TC craneal en las tres primeras horas desde el inicio de los síntomas. Se realizó una segunda TC craneal a la hora del inicial y una tercera a las 20 horas. No se realizó TC de control a las 20 horas en 13 pacientes porque fueron intervenidos quirúrgicamente, en 6 por muerte precoz y en 16 por mal estado del paciente. El crecimiento del hematoma se definió como el

incremento >33% entre el volumen del hematoma final y el inicial. Se observó crecimiento >33% entre la TC inicial y la TC a la hora en el 26% de los pacientes, y entre la hora y las 20 horas en el 12%. Por tanto, se detectó crecimiento del hematoma durante las primeras 24 horas en el 38% de los pacientes. El crecimiento del hematoma durante la primera hora se asoció de forma significativa a deterioro neurológico evaluado mediante la escala NIHSS en el mismo periodo (1/3 de los pacientes), y de forma no significativa a un peor pronóstico funcional y mayor mortalidad a las 4-6 semanas. Un 25% adicional se deterioró en el periodo comprendido entre la hora y las 20 horas, por lo que el 50% de los pacientes con crecimiento del hematoma se deterioraron dentro de las primeras 24 horas. También se deterioraron el 34% de los pacientes que no presentaron crecimiento del hematoma⁷.

El sangrado continuo durante las primeras horas de una HIC fue documentado por Becker et al mediante angiografía-TC (A-TC) en las primeras 24 horas. En el 46% de 113 HIC se detectó extravasación de contraste (EK). Los pacientes en los que se observó EK tenían un tiempo medio hasta la realización de la A-TC inferior respecto a los que no presentaron EK. La EK se atribuyó a la presencia de un sangrado continuo y se asoció a un mayor tamaño de la HIC y peor pronóstico. Estos hallazgos evidenciaron la relación entre la alteración en la BHE y el crecimiento del hematoma⁵⁸. Aunque en este estudio la EK se detectó en el centro de la HIC y no en la periferia, otros autores sugieren que el crecimiento del hematoma se debe a hemorragias multifocales en la periferia de la HIC¹⁴⁰. Los estudios histológicos de Fisher detectaron múltiples

microhemorragias en la periferia de la HIC secundarias a la ruptura de arteriolas y vénulas¹⁰, y Mayer et al describieron un paciente con múltiples hemorragias confluentes en el área de bajo flujo alrededor del hematoma estudiada por SPECT¹⁰⁵.

La ausencia de un modelo animal contribuye a que en la actualidad la patogénesis del crecimiento de la HIC continúe siendo poco conocida.

10 BARRERA HEMATOENCEFÁLICA Y FIBRONECTINA

La integridad vascular la proporciona la microvasculatura cerebral, compuesta por la unión de las células endoteliales a través de uniones “tight” o zónula ocludens (BHE), la lámina basal, dentro de la cual se hallan inmersos los pericitos, y las prolongaciones podálicas de los astrocitos.

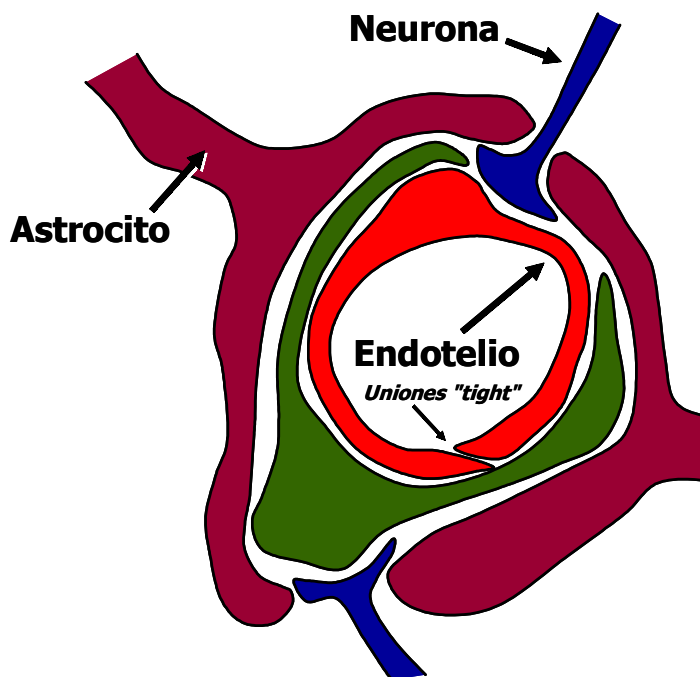


Ilustración 14. Barrera hematoencefálica

La lámina basal o MEC (matriz extracelular) está compuesta por una serie de proteínas estructurales (colágeno y elastina), unas proteínas especializadas (fibronectina y laminina), heparan sulfato y proteoglicanos¹⁴¹. La lámina basal se genera por las células endoteliales y astrocitos durante el desarrollo¹⁴².

La alteración de la BHE puede provocarse a través de varios mecanismos, entre los cuales se encuentran la activación de las metaloproteasas (MMPs), la plasmina y la activación de mediadores de la inflamación¹⁴³⁻¹⁴⁵.

10. 1 Metaloproteasas

Las MMPs son un grupo de enzimas proteolíticas zinc-dependientes cuya función principal es la degradación de la mayoría de componentes de la matriz extracelular^{146,147}. Se clasifican según el sustrato sobre el que actúan de forma más específica. Así, se conocen 4 grandes grupos: 1) matrilisina (MMP-7) que degrada el núcleo de proteoglicanos de las proteínas, la laminina, fibronectina, elastina y gelatina; 2) estromelinas (MMP-3, -10, -11) que también degradan la mayoría de los componentes de la MEC y activan otras proteasas; 3) metaloproteinasas de membrana que degradan la fibronectina, laminina y activan la MMP-2; y 4) gelatinasa A (MMP-2) y gelatinasa B (MMP-9) que degradan el colágeno del tejido conectivo, fibronectina y laminina^{145,148}.

Las MMPs son secretadas como proenzimas y requieren ser activadas por otras proteasas y radicales libres para poder realizar su función¹⁴⁹.

A su vez, existen inhibidores de las MMPs: la α_2 -macroglobulina y una familia de inhibidores específicos de las MMPs, los TIMPs. Además, las MMPs interactúan con el sistema de plasminógeno/plasmina cooperando en la degradación de la MEC^{145,150}.

Las MMPs y especialmente las gelatinasas (MMP-9 y MMP-2) juegan un papel muy importante en la disfunción de la BHE contribuyendo a la formación de edema y la transformación hemorrágica, así como en la remodelación de la MEC durante la isquemia cerebral¹⁵¹.

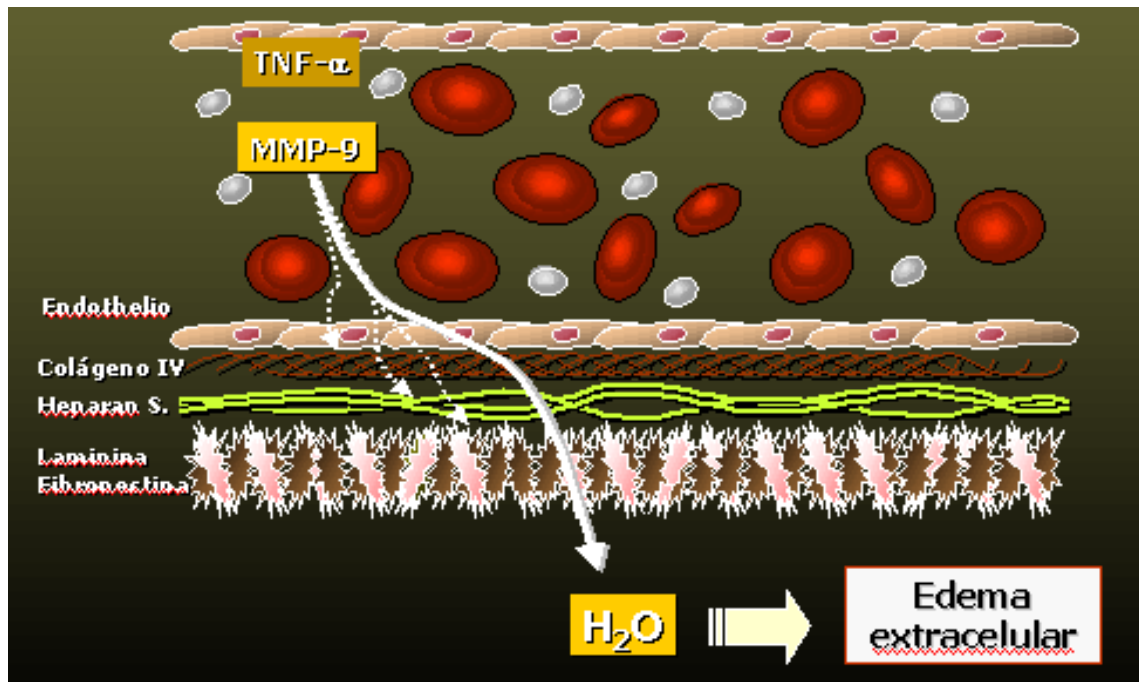


Ilustración 15. Acción de MMP-9 y TNF-α sobre la MEC

El incremento en la expresión de estas moléculas se ha detectado en varios estudios experimentales en modelos animales de isquemia cerebral. Los niveles de MMP-9 se han detectado elevados a partir de 3 horas tras la isquemia en ratas, mientras que los niveles de MMP-2 aumentan de forma más tardía¹⁵¹⁻¹⁵⁴. Varios estudios en humanos han mostrado también los mismos resultados, y además se han relacionado las concentraciones de MMP-9 con el riesgo de transformación hemorrágica y con el deterioro neurológico^{155,156}.

Por otro lado, la administración de inhibidores de la MMP-9 ha conseguido reducir el daño neuronal tras la oclusión de la arteria cerebral media^{157,158}.

La estimulación de las MMPs puede realizarse a través de múltiples agentes como la trombina^{159,160}, y mediadores inflamatorios como el TNF- α y la IL- γ ^{144,161,162}. Además el TNF- α también tiene capacidad de abrir la BHE, potenciando la lesión tisular, por el paso de sustancias como la trombina, complemento y fibrina desde el torrente sanguíneo al tejido cerebral¹⁴⁵.

El papel de las MMPs no ha sido tan estudiado en la HIC. Rosenberg et al utilizaron un modelo experimental de HIC en ratas mediante la inyección de diferentes concentraciones de colagenasa, estableciendo 4 grupos (0.2, 0.3, 0.4 y 0.5 unidades de colagenasa)¹⁶³. A las 6 horas administraron un inhibidor de MMPs a la mitad de las ratas de cada grupo. Este inhibidor de las MMPs también había mostrado un efecto inhibitor del TNF- α , que como hemos comentado anteriormente se relaciona con la producción de MMP-9. A las 24 horas las ratas fueron sacrificadas. Se detectaron incrementos significativos de MMP-2 y especialmente de MMP-9, en el hemisferio afecto respecto al contralateral, y dicha elevación coincidió con el momento de máximo edema. También se detectó incremento de los niveles de activador del plasminógeno tipo uroquinasa. Los animales que habían recibido el inhibidor de MMPs desarrollaron menor cantidad de edema, aunque sólo en el grupo de hematomas inducidos por una dosis de 0.4 unidades de colagenasa. No se observó dicho efecto para concentraciones menores ni mayores.

La MMP-9 también está sobreexpresada en la HIC de 24 horas de evolución en humanos. Dicha sobreexpresión se ha relacionado con el volumen del edema perihematoma pero no con el crecimiento de la hemorragia ni con la situación funcional o mortalidad de los pacientes evaluada a los 3 meses^{121,122}.

Estos datos sugieren que la formación de edema en la fase aguda de la HIC estaría en relación con la producción de MMPs.

Varios trabajos han mostrado como la degradación de los componentes de la MEC produce un aumento de la permeabilidad de la microvasculatura, lo que comporta la formación de edema y la extravasación de fibrina y hematíes, es decir la transformación hemorrágica en la isquemia cerebral^{164,165}.

Hamman et al utilizaron un modelo animal de isquemia mediante oclusión mecánica de la arteria cerebral media durante 2 o 3 horas, seguido de 1 hora, 4 horas o 24 horas de reperusión. Identificaron mediante anticuerpos monoclonales específicos los componentes de la membrana basal como laminina, fibronectina y colágeno IV. Estas moléculas se cuantificaron en la microvasculatura mediante microscopía, y se compararon con el hemisferio sano. Se detectó una disminución significativa de todos los componentes de la lámina basal en el hemisferio isquémico, que fue mayor tras la oclusión durante 3 horas y reperusión de 24 horas. Respecto a la fibronectina, se detectó una disminución a las 24 horas, en comparación con el lado sano, pero comparado con la reducción observada en laminina y colágeno IV, hubo un aumento relativo que se consideró secundario a la estimulación de la generación de la fibronectina¹⁶⁴. Este estudio pone de manifiesto la degradación de los componentes de la lámina basal durante la isquemia cerebral y reperusión.

10. 2 Fibronectina

La fibronectina es una glicoproteína de elevado peso molecular que forma parte de la lámina basal. Además de su función estructural como componente de la MEC, su principal función consiste en mediar en la interacción entre diferentes receptores de superficies celulares y los componentes de la MEC¹⁶⁶.

10. 2. 1 Estructura

La fibronectina está constituida por dos subunidades similares unidas por dos puentes disulfuros cerca del grupo carboxilo terminal. Cada subunidad tiene un peso de 220-250 kDa y está constituida por secuencias de aminoácidos repetidas varias veces, constituyendo tres tipos diferentes de repeticiones, denominadas tipo I, tipo II y tipo III. Además, cada subunidad se subdivide en una serie de dominios que son responsables de las diferentes funciones de la molécula. Cada dominio contiene una o más repeticiones, y cada repetición tiene por sí misma una determinada función. El tipo I tiene capacidad de unirse a la fibrina, el tipo II al colágeno y el tipo III a diferentes células. Existen, además, unos dominios extra, conocidos como EDa, EDb y V^{166,167}.

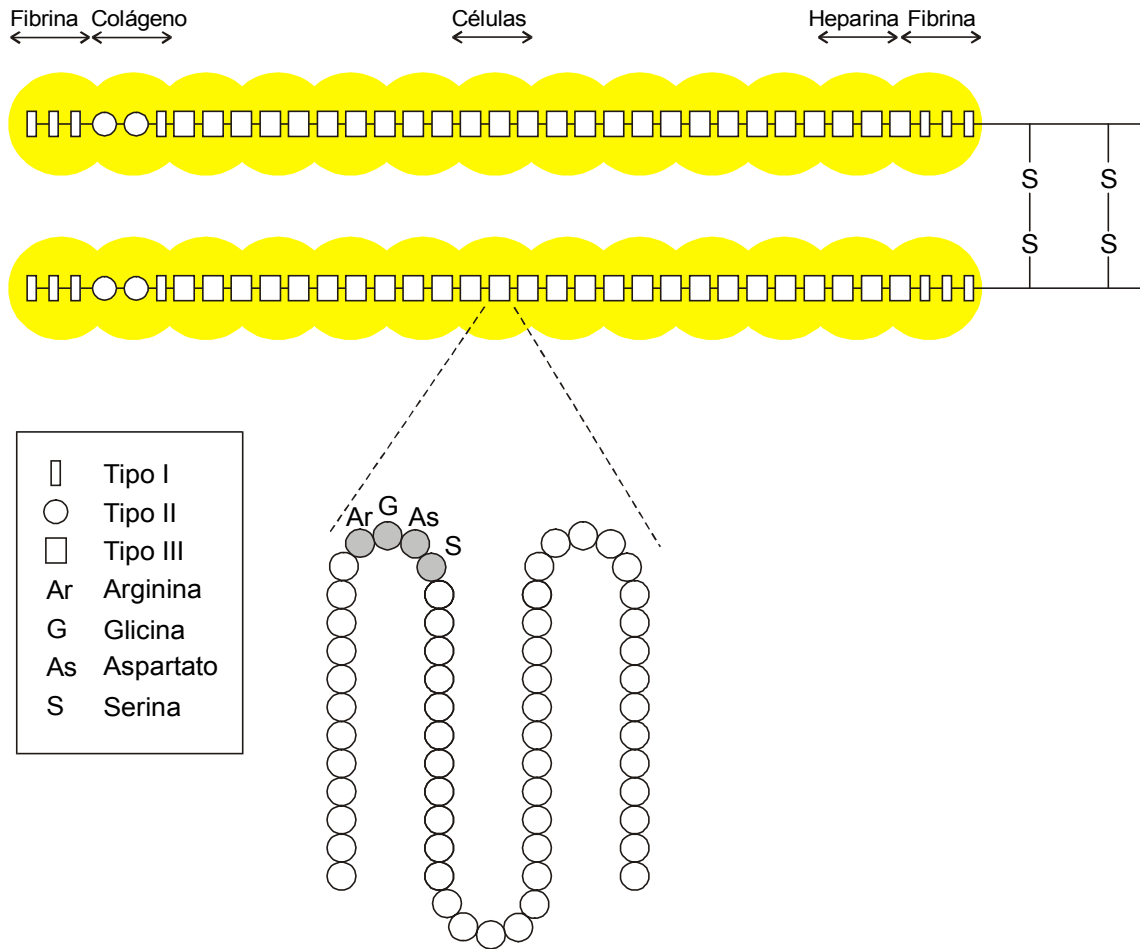


Ilustración 16. Estructura de la fibronectina

Cuando se degrada la fibronectina mediante enzimas proteolíticas y se exponen a fibrina y colágeno, se identifican los diferentes dominios que se unen de forma específica a cada proteína.

Las repeticiones tipo III forman el “core” del dominio, cuya función principal es la unión a diferentes células del torrente sanguíneo. Consiste en una serie de repeticiones que contienen la secuencia Arginina-Glicina-Aspartato-Serina

(RGDS) y son reconocidas por una serie de integrinas que unen la fibronectina a la superficie celular.

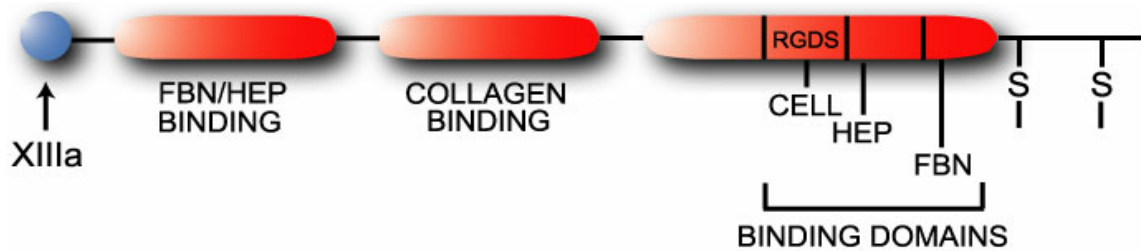


Ilustración 17. Dominios de la fibronectina

La secuencia de aminoácidos que componen la fibronectina viene determinada por una serie de exones del DNA. Sin embargo, cuando se produce la transcripción se pueden perder algunos exones, lo que se traduce en la expresión de diferentes formas de fibronectina. Se conocen hasta 12 versiones diferentes, con consecuencias funcionales.

Se han identificado dos formas principales de fibronectina: la fibronectina plasmática (p-FN) y la fibronectina celular (c-FN)¹⁶⁸. La p-FN no contiene los dominios extra EDA y EDB y es de menor tamaño que la c-FN. El segmento V se halla en la mayoría de c-FN y únicamente en la mitad de la p-FN y su función principal es la unión a diferentes células.

La p-FN se sintetiza en el hígado y se secreta de forma soluble al plasma. La c-FN se sintetiza en fibroblastos, células endoteliales y otros tipos celulares y se encuentra depositada en forma insoluble en la MEC.

10. 2. 2 Funciones de la fibronectina

Las actividades biológicas de la fibronectina son: a) mediación de la adhesión entre células, b) mediación de la adhesión entre células y la MEC, c) regular la migración celular, d) mediar la unión de la fibrina y del colágeno a los macrófagos, e) mediar la retracción del coágulo de fibrina.

La diferencia estructural entre la c-FN y la p-FN comporta alguna diferencia en su actividad funcional. Aunque ambas moléculas tienen actividades similares en cuanto a adhesión intercelular, al colágeno y migración celular, la misma cantidad de p-FN es menos activa que la c-FN en la restauración de la morfología normal de los fibroblastos, y de su capacidad de unión a otras células.

Especial importancia tiene el papel de la fibronectina en la adhesión de plaquetas a la fibrina, cuyo objetivo es detener el sangrado y formar el coágulo sanguíneo. Para ello se necesita la presencia del factor XIIIa, cuya deficiencia se ha relacionado con un mayor riesgo de hemorragia cerebral. Las plaquetas, una vez activadas, desarrollan puntos de unión específicos para la fibronectina. Dicha unión es mediada a través de la secuencia RGDS y es imprescindible para la adhesión de las plaquetas. La incorporación de la fibronectina al coágulo sucede en dos pasos. Primero la fibronectina se une de forma reversible a la fibrina mediante su dominio específico y posteriormente se estabilizará mediante la acción del factor XIIIa. La incorporación de la fibronectina a la fibrina supone la migración y adhesión de fibroblastos al coágulo¹⁶⁸.

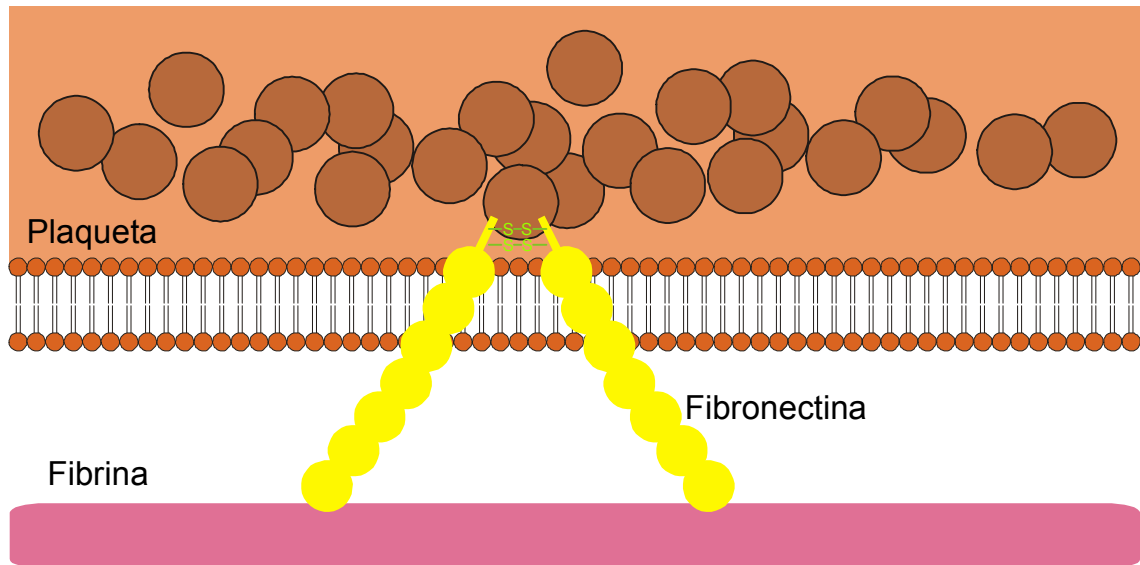


Ilustración 18. Adhesión de la fibronectina a plaquetas y fibrina

La fibronectina también interviene en la quimiotaxis de los leucocitos a través de la membrana basal durante la respuesta inflamatoria, y aumenta la actividad fagocítica de los macrófagos

La fragmentación proteolítica de la fibronectina comporta la liberación de los diferentes dominios. La plasmina es la molécula principalmente implicada en esta hidrólisis, aunque también pueden producirla la tripsina, catepsina D y la subtilisina. Los fragmentos producidos tienen propiedades biológicas diferentes a la molécula de fibronectina entera, especialmente en el caso de la c-FN. Básicamente pierden afinidad por los sustratos a los que se unen, por lo que disminuye su función.

10. 2. 3 Fibronectina como marcador de daño vascular

La expresión de fibronectina se asocia a menudo a la reparación de tejidos, por lo que los niveles de fibronectina se encuentran alterados en

diversos procesos, reflejando la reparación tisular^{170,171}. Además, los niveles de c-FN se encuentran elevados en pacientes con múltiples patologías no neurológicas en las que existe un daño vascular, como por ejemplo la artritis reumatoide asociada a vasculitis, sepsis, diabetes o preeclampsia. Por ello, los niveles plasmáticos elevados de c-FN se han considerado un marcador de daño endotelial.

Kanters et al compararon los niveles de c-FN en el plasma de pacientes con diabetes, enfermedad vascular cerebral, nefropatía hipertensiva y sujetos sanos. El grupo con enfermedad vascular cerebral incluyó pacientes con infarto cerebral en las 48 horas anteriores y pacientes con historia previa de ataque isquémico transitorio (>1 semana) asociado a patología ateromatosa carotídea. Los niveles de c-FN fueron significativamente mayores en los pacientes diabéticos comparados con el resto. Los niveles de c-FN estaban significativamente más elevados en los pacientes con infarto cerebral comparados con los sujetos sanos. Los pacientes diabéticos con factores de riesgo vascular tenían niveles de c-FN más elevados que los diabéticos sin factores de riesgo. El análisis de regresión logística evidenció que la hipertrigliceridemia, tabaquismo y la albuminuria se asociaron a un aumento en los niveles de c-FN en plasma¹⁷⁰.

También varios estudios en mujeres embarazadas han mostrado que los niveles de c-FN son un potente marcador de daño endotelial asociado a la preeclampsia, pudiéndose utilizar para su diagnóstico precoz^{172,173}.

10. 2. 4 Fibronectina e isquemia cerebral

Las concentraciones plasmáticas elevadas de c-FN se han relacionado con un mayor riesgo de transformación hemorrágica en pacientes con ictus isquémico agudo a los que se había administrado tratamiento trombolítico. Los niveles de c-Fn ≥ 4.4 microg/ml predijeron la aparición de transformación hemorrágica en estos pacientes con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 89%¹⁷⁴.

Otros autores han mostrado niveles de fibronectina-EDa más elevados en aquellos pacientes con hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático con peor estado neurológico al ingreso respecto a aquellos en mejor situación clínica. Además, los niveles plasmáticos de fibronectina-EDa aumentaron de forma significativa tras la cirugía y tras episodios de isquemia durante la evolución clínica¹⁷⁵.

Estudios experimentales han mostrado la implicación de la fibronectina en el daño cerebral secundario a la isquemia. Sakai et al utilizaron un modelo animal deficitario en p-FN al que provocaron la oclusión de la arteria cerebral media durante 30 minutos. A los dos y siete días observaron que el volumen del infarto cerebral fue mayor en aquellos ratones deficitarios en p-FN en comparación con los controles. El mecanismo implicado, según los autores, sería la apoptosis, puesto que la fibronectina regula la proteína anti-apoptosis Bcl-2¹⁷⁶.

Yanaka et al demostraron en otro estudio que la administración exógena de fibronectina sintética disminuía de forma significativa el volumen del infarto cerebral y el acúmulo de polimorfonucleares en un modelo experimental de isquemia focal¹⁷⁷. Administraron 4 dosis diferentes de una fibronectina sintética procedente del dominio V (1.67 mg/Kg, 5 mg/Kg, 10 mg/Kg y 15 mg/Kg) a ratas sometidas a 1 hora de isquemia y 48 horas de reperfusión y se compararon con un grupo control al que no se administró tratamiento. La fibronectina se administró en el momento de la reperfusión y tras 24 horas. Se evaluó el déficit neurológico a las 12, 24 y 48 horas tras la oclusión arterial, el tamaño del infarto cerebral y la actividad de la mieloperoxidasa como marcador de la presencia de polimorfonucleares. Observaron que los animales de los grupos IV y V (dosis de 10 y 15 mg/Kg) presentaron menor actividad de mieloperoxidasa, menor volumen de infarto y mejor estado neurológico. No hubo diferencias en los resultados obtenidos en las ratas que recibieron dosis menores en comparación a las no tratadas.

Posteriormente realizaron otro experimento en el que administraron fibronectina a dosis de 10 mg/Kg, en tres regímenes diferentes (grupos VI, VII y VIII) y se compararon respecto al grupo control. En el grupo VI se administró 30 minutos antes de la isquemia y a las 24 horas de reperfusión; en el grupo VII a las 3 horas y 24 horas postreperfusión, y en el grupo VIII a las 6 horas y 24 horas postreperfusión. Los animales de los grupos VI y VII presentaron mejor evolución clínica y menor volumen de infarto y de actividad de la mieloperoxidasa en comparación con los que no habían recibido tratamiento. No se observaron diferencias entre el grupo VIII y el grupo control.

Estos hallazgos demuestran por un lado, la implicación de la fibronectina en la infiltración de los leucocitos al tejido cerebral tras la isquemia, aunque los mecanismos son todavía desconocidos y por otro, su papel neuroprotector en la isquemia cerebral.

11 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La principal causa de deterioro neurológico precoz en la hemorragia cerebral es el crecimiento del hematoma que tiene lugar en el 38% de los pacientes, dentro de las primeras 24 horas. Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos de este proceso son poco conocidos.

El crecimiento precoz del hematoma se ha relacionado con la presencia de sangrados multifocales en la periferia del coágulo secundarios a la ruptura de arteriolas y vénulas. Este dato anatomopatológico, concuerda con los hallazgos de estudios mediante SPECT y estudios observacionales retrospectivos, que muestran que los hematomas con morfologías irregulares, de márgenes mal delimitados, son los que más frecuentemente aumentan de volumen dentro de las primeras horas. Sin embargo no se ha detectado hasta el momento, ninguna variable clínica, radiológica o analítica predictora del crecimiento precoz.

Por otro lado, existen varios estudios experimentales y en humanos que demuestran la implicación de la cascada inflamatoria, la activación de las metaloproteasas, la liberación de sustancias como la trombina procedente del coágulo y probablemente la isquemia, en la formación del edema y su participación en el daño neuronal secundario. También se ha demostrado que la alteración de la barrera hematoencefálica en la hemorragia cerebral, y especialmente la extravasación de contraste, se relaciona con el crecimiento del hematoma y el peor pronóstico.

Uno de los componentes de la lámina basal que constituye la barrera hematoencefálica es la fibronectina. El estudio de esta glicoproteína es especialmente interesante, dado que además de su función estructural, cumple importantes funciones de adhesión entre células y entre células del torrente sanguíneo y el endotelio vascular. Entre ellas está la adhesión entre plaquetas y fibrina, esencial para la formación del coágulo. Pero además ejerce una función imprescindible en la reparación tisular.

La expresión de fibronectina se ha visto aumentada en diversas patologías que implican daño vascular, como la diabetes o la vasculitis, por lo que se considera un marcador de daño endotelial.

La proteólisis de esta molécula puede provocarse tras la acción de varios enzimas, como por ejemplo la plasmina, que además, a su vez, activa directamente varias metaloproteasas que actúan en la degradación de varios componentes de la matriz extracelular¹⁷⁸.

La alteración de la barrera hematoencefálica se ha relacionado también con la activación de la cascada inflamatoria, y en estudios experimentales se ha observado que la acción de los neutrófilos se relaciona con la degradación de la fibronectina¹⁷⁹.

Todos estos acontecimientos conducirían a la desaparición de la fibronectina celular de la lámina basal por lo que las funciones que dependen de esta molécula se verían comprometidas. El daño endotelial conduciría a un aumento reactivo en la producción de fibronectina con el objetivo de repararlo. La alteración de la barrera hematoencefálica comportará la extravasación de

componentes del plasma como la trombina y los hematíes que se han visto relacionados con la formación del edema perihematoma.

12 OBJETIVO DEL ESTUDIO

La inexistencia de un modelo animal adecuado para el estudio del crecimiento del hematoma nos obliga a estudiar este fenómeno en modelos humanos.

Nuestra hipótesis de trabajo se basa en que la expresión de la fibronectina celular es el resultado de la degradación de la matriz extracelular por la acción de varias enzimas proteolíticas y que estos acontecimientos son responsables de la ruptura vascular que conduce al crecimiento del hematoma; todo ello favorecido por los mediadores de inflamación.

El objetivo principal de nuestro estudio es:

1. Investigar si la fibronectina celular, metaloproteasa-9, y los mediadores de inflamación (IL-6 y TNF- α) se relacionan con el crecimiento precoz de la hemorragia cerebral espontánea.

Para ello, analizaremos las concentraciones plasmáticas de dichas moléculas al ingreso de pacientes con hemorragia cerebral intraparenquimatosa espontánea de menos de 12 horas de evolución y compararemos los casos en los que se detecte crecimiento precoz del hematoma con los que no lo presenten.

Un objetivo secundario es:

2. Analizar si el crecimiento precoz del hematoma se relaciona con el deterioro neurológico precoz y con la situación funcional de los pacientes a los 3 meses.

13 MATERIAL Y MÉTODOS

13.1 Población

Los pacientes estudiados fueron seleccionados de un total de 266 pacientes consecutivamente incluidos en un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico que fue realizado en 15 hospitales universitarios entre mayo de 1999 y abril de 2001.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes con hemorragia cerebral intraparenquimatosa espontánea diagnosticada mediante TC craneal.
- Edad superior a 18 años.
- 12 horas de evolución desde el inicio de los síntomas.

Fueron considerados criterios de exclusión para este estudio:

- Coma al ingreso o expectativa de muerte en las siguientes 48 horas
- Hemorragias infratentoriales
- Hemorragias secundarias a patología subyacente (malformaciones vasculares, tumores, traumatismos craneales), alteraciones de la coagulación o drogas simpaticomiméticas.
- Tratamiento quirúrgico al ingreso
- Ausencia de recogida de muestras de suero
- Imposibilidades técnicas para la realización de TC craneal de control

El protocolo fue admitido por el comité ético de cada hospital y a todos los pacientes o a sus familiares se les solicitó un consentimiento informado.

Tras aplicar los criterios se seleccionaron 183 pacientes consecutivos, correspondientes a 8 hospitales.

13. 2 Protocolo de estudio

Se determinó la temperatura y presión arterial a todos los pacientes a su llegada a urgencias y se realizó un electrocardiograma y radiografía de tórax.

13. 2. 1 Factores de riesgo

Se identificaron los factores de riesgo vascular: hipertensión arterial, tabaquismo, enolismo crónico, ictus previo, diabetes mellitus, deterioro cognitivo previo, cardiopatía y dislipemia.

Se recogieron también los antecedentes siguientes: consumo de drogas simpaticomiméticas, antiagregantes y anticoagulantes, hepatopatía, insuficiencia renal y hemopatía conocidas, infección y fiebre en los últimos 15 días e inflamación en los últimos 30 días.

13. 2. 2 Evaluación del estado neurológico y otras variables clínicas

Se realizó una exploración neurológica a todos los pacientes a su llegada a urgencias y se determinó la escala canadiense (apéndice 2). Posteriormente se evaluó la situación neurológica de los pacientes a las 48 horas, 7 días y a los 3 meses mediante la escala canadiense (EC).

Se recogieron la presencia de las siguientes variables: hora de inicio de los síntomas, coma al inicio, cefalea, vómitos y crisis comiciales.

El deterioro neurológico precoz fue definido como el descenso en la escala canadiense de 1 punto o más entre el ingreso y las 48 horas. Los pacientes que fallecieron durante las primeras 24 horas fueron clasificados dentro del grupo de deterioro neurológico precoz si se cumplió el descenso en los valores de la EC. El deterioro neurológico tardío se definió como el descenso de la EC de 1 punto o más entre las 48 horas y el séptimo día.

Se evaluó la evolución clínica a los 3 meses mediante la EC, la escala de Rankin modificada (ERm, apéndice 3) y la mortalidad. Los pacientes con una escala de Rankin modificada ≤ 2 se consideró que habían presentado una buena evolución y que eran independientes, mientras que, aquellos con ERm >2 se consideró que tuvieron mal pronóstico y que eran dependientes. En este grupo se incluyeron los pacientes fallecidos (ERm=6).

13. 2. 3 Test de laboratorio

A todos los pacientes se les realizó una extracción de sangre mediante venopunción a su llegada a urgencias. Los tubos eran de vidrio con potasio con EDTA. Se centrifugaron a 3000 g durante 5 minutos y posteriormente se separó el suero siendo almacenado en un congelador a -80°C .

Las pruebas de laboratorio recogieron hemograma y coagulación, velocidad de sedimentación globular a la primera hora, urea y transaminasas, glucemia y electrolitos, colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL y triglicéridos. Estas pruebas se realizaron en cada uno de los hospitales.

La concentración de TNF- α e IL-6 fueron medidos con los kits de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA) de Quantikine (R&D Systems). La concentración de MMP-9 fue medida mediante kits de ELISA comercializada por Biotrack (Amersham Pharmacia UK) y la de fibronectina celular con los kits de ELISA de Boehringer de Alemania.

Todas estas determinaciones fueron ciegas para el clínico y el radiólogo y se realizaron en un laboratorio centralizado en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

13. 2. 4 Neuroimagen

Se realizó una TC craneal al ingreso, a las 48 horas, 7 ± 1 día y a los 3 meses ± 1 semana.

Las TCs craneales fueron realizadas con una matriz 512x512 y un grosor de entre 10 mm. Se calculó el volumen del hematoma mediante la fórmula $axbxc \times 0.5$, en la que a y b son los diámetros mayores de la lesión perpendiculares entre ellos y c es el número de cortes tomográficos de 10 mm de grosor en los que se visualiza la lesión hemorrágica. Los datos se expresan en centímetros cúbicos.

La topografía de la lesión se clasificó en lobar cuando afectaba los lóbulos cerebrales y profunda cuando afectaba los ganglios basales, tálamo o ambos.

El volumen de la hipodensidad perihematoma se calculó al sustraer el volumen de la hemorragia del de toda la lesión (volumen total= hematoma+hipodensidad periférica). El volumen del edema relativo se calculó como el porcentaje del volumen del edema respecto al volumen total (volumen hipodensidad/volumen hematoma+volumen hipodensidad). En este estudio no incluimos los datos obtenidos en las TCs realizadas el día 7 ni el volumen de la cavidad residual del tercer mes.

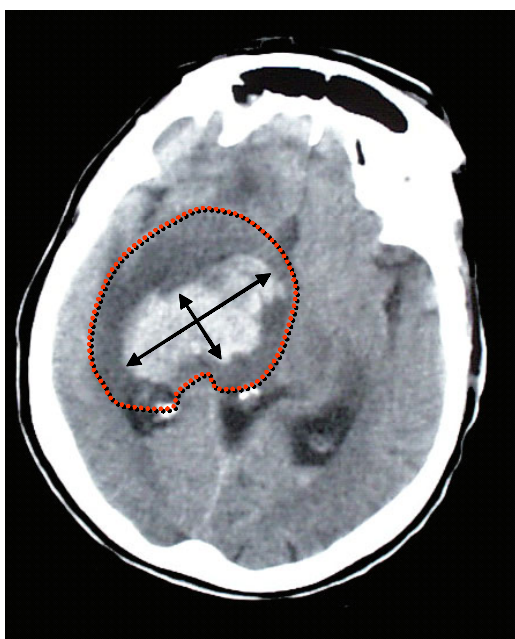


Ilustración 19. Cálculo de los volúmenes del hematoma y la HPH.

El crecimiento del hematoma se calculó utilizando la siguiente fórmula: $\text{volumen final} - \text{volumen inicial} \times 100 / \text{volumen inicial}$.

En un estudio previo realizado en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela se repitió la TC basal a los 60 minutos en 20 pacientes; 10 con una HIC <20 cc y 10 con HIC \geq 20 cc. El volumen fue determinado con la misma fórmula en pantalla por 2 neurorradiólogos y por 2 técnicos y en placa por un neurólogo vascular y por un residente de neurología, todos ellos de forma independiente. La variabilidad en las HIC <20 cc fue del 28,5%, mientras que en las HIC \geq 20 cc fue del 8,2%. Por ello, se definió el crecimiento del hematoma relevante (CHR) como el incremento superior al 33% (según criterio de Brott et al⁷) entre la segunda y la primera TC craneal en las hemorragias de pequeño tamaño (<20 cc) y superior al 10% en hematomas de mediano y gran tamaño (\geq 20 cc).

La presencia de invasión intraventricular del hematoma fue recogida pero su volumen no fue medido. También se recogieron la presencia de leucoaraiosis, lesiones antiguas y de efecto masa, que se definió como cualquier desviación de las estructuras de la línea media.

13. 2. 5 Hospitalización y tratamiento

Los pacientes fueron ingresados en una unidad de ictus o en la sala convencional de neurología. Se aplicó el protocolo diagnóstico y terapéutico siguiendo las recomendaciones del “Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología”⁴⁹.

Así, se administró tratamiento hipotensor con labetalol o enalapril endovenoso si la presión arterial sistólica era \geq 185 mmHg o la presión arterial diastólica \geq 105. Se administró heparina de bajo peso molecular subcutánea como

profilaxis de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. La hipertermia fue tratada mediante paracetamol y la hiperglicemia mediante insulino terapia.

Los pacientes con criterios clínicos de hipertensión endocraneal fueron tratados con manitol ev, esteroides o no recibieron tratamiento específico.

Ningún paciente participó en un ensayo clínico.

13. 2. 6 Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado utilizando el paquete estadístico SPSS 10.0 para windows.

El análisis descriptivo describe las variables continuas mediante la media \pm desviación estándar y las variables discretas en porcentajes. Las variables de volumen y escala se expresaron en mediana y entre paréntesis el percentil 25 y 75. Para la expresión de las concentraciones de los marcadores de inflamación y de daño endotelial, dado que no se distribuyen normalmente, utilizamos la mediana y entre paréntesis el percentil 25 y 75.

Para comparar grupos, se utilizó la prueba de t de Student para las variables continuas o Mann-Withney si fue necesario. En el caso de las variables categóricas se utilizó la prueba de X^2 . La correlación de Spearman se utilizó para correlacionar variables continuas.

El efecto del crecimiento del hematoma relevante sobre el deterioro neurológico precoz, la mortalidad y la dependencia a los 3 meses se analizó mediante pruebas de análisis univariado y multivariado. En primer lugar se establecieron las variables pronósticas en un análisis univariado ($p < 0.05$). Posteriormente los

predictores potenciales asociados a cada una de las tres variables evolutivas (deterioro neurológico precoz, mortalidad y dependencia a los 3 meses) se incluyeron en tres modelos diferentes de regresión logística, con la finalidad de determinar el coeficiente de odds ajustado del CHR sobre el pronóstico. Previamente se comprobó si dichas variables se distribuían normalmente mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. En las variables que no se distribuían normalmente (temperatura, glucemia, TAD, leucocitos, TP, volumen hematoma basal y volumen de la HPH basal) se utilizaron puntos de corte mediante el test de Roberts¹⁹⁰. Los resultados se expresaron como odds ratio ajustada con su correspondiente intervalo de confianza del 95%.

Los potenciales predictores del crecimiento del hematoma se analizaron primero en el análisis univariado. Las variables que en el estudio univariado demostraron significación estadística ($p < 0.05$) se incluyeron en el modelo de regresión logística.

En el análisis estadístico se utilizó un nivel de significación del 5%.

14 RESULTADOS

14.1 Descripción general de la muestra

De los 266 pacientes incluidos en el estudio primario, se excluyeron 83 pacientes por los siguientes motivos (tabla 3):

Tabla 3. Pacientes excluidos del estudio

Fallecimiento <48 horas	n=3
Muerte inminente	n=2
Imposibilidad técnica realizar TC craneal 48 horas	n=4
Falta de muestra sanguínea	n=74

Así, finalmente 183 casos fueron incluidos en este estudio.

14.2 Características epidemiológicas de la población

De los 183 pacientes incluidos 105 (57.4%) fueron varones y 78 (42.6%) fueron mujeres, con una edad media de 70.6 ± 10.5 años, y un rango entre 34 y 91.

La mediana del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta su inclusión fue de 5.5 [3.5, 8] horas.

La presencia de factores de riesgo vascular relacionados con la HIC se describe en la tabla 4.

Tabla 4. Factores de riesgo vascular relacionados con la HIC

Factor de riesgo	%
Hipertensión arterial	64
Enolismo (>40 g/d)	21.9
Tabaquismo (>10 cig/d)	14.2
Ictus/AIT previo	12
Deterioro cognitivo previo	7.1
Diabetes mellitus	17.5
Antiagregantes plaquetarios	16.4
Hepatopatía previa	10.9
Hemopatía previa	1.6

14.3 Características clínicas al ingreso

A su llegada a urgencias la mediana de la escala canadiense fue 4.5 [3, 6.5]. Analizando los síntomas clínicos al ingreso, el 2.2% presentaron coma al inicio, el 21.9 % vómitos y el 28.4 % cefalea. Las características de la cefalea fueron las siguientes: el 2.2% la describió como pulsátil, el 20.8% como continua y en el 77% era desconocido. La presencia de crisis comiciales fue detectada en el 9.8% de los pacientes.

14. 4 Datos analíticos y constantes basales

La temperatura media a la llegada a urgencias fue de 36.6 ± 0.6 °C, la tensión arterial sistólica media de 177.36 ± 28 mmHg y la tensión arterial diastólica media de 98 ± 18 mmHg.

En cuanto a los datos de laboratorio, la glucemia media fue de 146 ± 46 mg/dl, el fibrinógeno de 421 ± 119 mg/dl, las plaquetas de 198 ± 58 x1000/mm³, el tiempo de protrombina de $93\pm 9\%$ y el tiempo de tromboplastina de 28 ± 3 segundos (tabla 5).

Tabla 5. Pruebas de laboratorio y constantes al ingreso

Variable	Media\pmdS
Temperatura (°C)	36.6 \pm 0.6
TAS (mmHg)	177 \pm 28
TAD (mmHg)	98 \pm 18
Hemoglobina (mg/dl)	13.8 \pm 1.4
Hematocrito (%)	41 \pm 4
Leucocitos (mmcx1000)	9.6 \pm 5.6
Plaquetas (mmcx1000)	198 \pm 58
Fibrinógeno (mg/dl)	421 \pm 119
TP (%)	93 \pm 9
TTPa (s)	28 \pm 3
Glucemia (mg/dl)	146 \pm 46
GOT (U/L)	30 \pm 17
GPT (U/L)	24 \pm 16

14. 5 Datos radiológicos

La mediana del volumen del hematoma en el primer examen TC craneal fue 26.2 cc [12.7, 50].

La localización lobar se detectó en 47 pacientes (25.7%) y la profunda en 136 (74.3%). La distribución según áreas afectadas fue la siguiente: cápsula interna en 48 pacientes (26.2%), putamen en 41 (22.4%), tálamo en 29 (15.8%), caudado en 19 (10.4%), parietal en 22 (12%), occipital en 9 (4.9%), frontal en 8 (4.4%) y temporal en 7 pacientes (3.8%).

Se detectó la presencia de invasión ventricular en 56 pacientes (30.6%); efecto masa en 101 pacientes (55.2%) y la presencia de hipodensidad periférica en 164 pacientes (89.6%).

En 64 pacientes se observó leucoaraiosis grado 1-2 (35%) y en 12 leucoaraiosis grado 3-4 (6.6%). Se observaron infartos lacunares antiguos en 26 pacientes (14.2%).

La mediana del volumen del hematoma a las 48 horas fue de 30.1 cc [15.4, 54].

Se detectó la presencia de invasión ventricular en 58 pacientes (31.7%), efecto masa en 126 pacientes (68.9%) y de hipodensidad periférica en 181 pacientes (98.9%).

La mediana del volumen del edema a las 48 horas fue de 16.3 cc [7.5, 35.4].

Se detectó crecimiento precoz (cualquier porcentaje de crecimiento) en 85 pacientes, lo que representa el 46.4%.

En 54 pacientes (29.5%) se detectó crecimiento del hematoma relevante (CHR). De los 116 pacientes con volumen del hematoma al ingreso ≥ 20 cc, 39

(33.6%) presentaron CHR y de los 67 pacientes con volumen de la HIC al ingreso < 20 cc, se observó CHR en 15 (22.3%).

Los datos radiológicos se detallan en la tabla 6.

Tabla 6. Datos radiológicos basales y a las 48 horas

Variable	
Datos basales	
Volumen hematoma (cc)	26.2 [12.7, 50]
Localización lobar (%)	25.7
Extensión ventricular (%)	30.6
Efecto masa (%)	55.2
Hipodensidad periférica (%)	89.6
Leucoaraiosis (%)	41.6
Infartos lacunares antiguos (%)	14.2
Datos a las 48 horas	
Volumen hematoma (cc)	30.1 [15.4, 54]
Extensión ventricular (%)	31.7
Efecto masa (%)	68.9
Hipodensidad periférica (%)	98.9
Volumen HPH (%)	16.3 [7.5, 35.4]
Crecimiento hematoma, cualquier %	46.4
Crecimiento hematoma relevante (%)	29.5

14. 6 Comparación datos basales de la muestra con la población general

No se observaron diferencias significativas en cuanto a los datos epidemiológicos, clínicos, analíticos ni radiológicos entre la población del estudio primario (e.p.) y la muestra objetivo de este estudio (tabla 7).

Tabla 7. Datos epidemiológicos, clínicos, analíticos y radiológicos de la población general y muestra a estudio.

Variable	Población e. p. (n=266)	Muestra estudio (n=183)
Datos epidemiológicos		
Sexo, varones	55.3%	57.4%
Edad media, años	70.7±10.6	70.6±10.5
HTA	63.9%	64%
Enolismo (>40g/d)	20.3%	21.9%
Tabaquismo (>10 c/d)	14.3%	14.2%
Diabetes mellitus	18.8%	17.5%
Ictus/AIT previo	12%	12%
D. cognitivo	6.4%	7.1%
AAP	16.2%	16.4%

Datos clínicos

EC ingreso	5 [3, 6.5]	4.5 [3, 6.5]
Vómitos	23.3%	21.9%
Cefalea	28.9%	28.4%
Crisis	9.4%	9.8%

Datos analíticos

Temperatura (°C)	36.6±0.6	36.6±0.6
TAS (mmHg)	175.3±28	177±28
TAD (mmHg)	97.6±18	98±18
Hematocrito (%)	41±4	41±4
Leucocitos (x1000/mm ³)	9.5±5	9.6±5.6
Plaquetas (x1000/mm ³)	197±58	198±58
Fibrinógeno (mg/dl)	432±137	421±119
Glucemia (mg/dl)	144±46	146±46

Datos radiológicos

Volumen HIC (cc)	24 [12, 49.5]	26.2 [12.7, 50]
Extensión ventricular	31.6%	30.6%
Localización, lobar	24.8%	25.7%
Efecto masa	54.1%	55.2%
HPH	85.7%	89.6%

14. 7 Marcadores de inflamación y daño vascular

La mediana de los niveles de fibronectina celular, MMP-9, IL-6 y TNF- α en los 183 casos se detalla en la siguiente tabla.

Tabla 8. Marcadores de inflamación y daño vascular

Variable	Mediana [percentil 25, percentil 75]
c-FN , $\mu\text{g/ml}$	3.8 [2, 6.6]
MMP-9 , ng/ml	92.4 [59.2, 139.6]
IL-6 , pg/ml	16.4 [13.2, 20.8]
TNF-α , pg/ml	10.1 [5.4, 18.1]

14. 8 Evolución clínica

La mediana de la escala canadiense basal fue de 4.5 [3, 6.5]. A las 48 horas la mediana de la escala canadiense fue de 5 [3, 7].

El 22.4 % de los pacientes (41 casos) presentó un deterioro neurológico precoz. Tres pacientes presentaron herniación cerebral (1.6%) durante las primeras 48 horas. La hipertensión endocraneal, evaluada mediante criterios clínicos, durante las primeras 48 horas fue tratada en 32 pacientes (17.5%) con manitol y en 3 pacientes (1.6%) con esteroides. El 12.6% de los pacientes presentó deterioro neurológico tardío (23 casos).

La mortalidad dentro de los primeros 7 días, fue del 6.6% (12 pacientes).

La mortalidad a los 3 meses fue del 19.1% (35 pacientes).

La mediana de la escala canadiense a los 3 meses fue de 6.5 [3.5, 9]. La situación funcional se evaluó mediante la escala de Rankin modificada, detectándose una mediana de 3 [1, 5]. Los datos de evolución clínica se detallan en la tabla 9.

Tabla 9. Evolución clínica

Variable	
Deterioro neurológico precoz	22.4%
Deterioro neurológico tardío	12.6%
Mortalidad 7 días	6.6%
Mortalidad 3 meses	19.1%
Escala canadiense 3 meses	6.5 [3.5, 9]
Escala de Rankin modificada 3 meses	3 [1, 5]

14. 9 Análisis univariado

Una vez conocidas las características basales de la población, se compararon dos grupos, el de aquellos pacientes en los que se detectó un crecimiento precoz del hematoma relevante (CHR) (n=54), y el de los pacientes en los que no se detectó CHR (n=129).

14. 9. 1 Características epidemiológicas

Comparando las variables epidemiológicas de ambos grupos no se detectó ninguna diferencia significativa en cuanto a edad, sexo, historia previa

de hipertensión arterial, diabetes, hepatopatía, infección en los últimos 15 días, ictus/accidente isquémico transitorio previo o deterioro cognitivo previo. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a consumo de alcohol o tabaquismo ni tratamiento previo con antiagregantes plaquetarios (Tabla 10).

14. 9. 2 Características basales al ingreso

No se encontraron diferencias en el tiempo desde el inicio de los síntomas a su llegada a urgencias entre los dos grupos (5.9 ± 2.8 vs 5.7 ± 3 , $p=0.6$). La gravedad neurológica evaluada mediante la escala canadiense tampoco evidenció diferencias significativas, siendo la mediana de 5 [3, 6.5] en los pacientes que no mostraron CHR y de 4 [2.5, 6.5] en los que sí presentaron CHR ($p=0.5$). Aunque la presencia de crisis comiciales al inicio en el primer grupo fue mayor, 11.6% en comparación con 5.6% en el segundo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.1$). La cefalea al inicio del ictus fue recogida en un porcentaje similar de pacientes en ambos grupos, 27% y 31.5% ($p=0.5$).

Los valores de temperatura al ingreso (36.5 ± 0.5 y 36.7 ± 0.7 , $p=0.1$) fueron similares, así como los de presión arterial sistólica (176 ± 25 y 178 ± 34 , $p=0.6$) y presión arterial diastólica (99 ± 18 y 94.7 ± 19 , $p=0.1$).

14. 9. 3 Datos de laboratorio

Se detectaron diferencias significativas en los valores de leucocitos, plaquetas y fibrinógeno al ingreso; las cifras de leucocitos fueron más elevadas en los pacientes con CHR, $10.3\pm 3.8 \times 1000/\text{mm}^3$ en comparación con los que

no presentaron CHR $9.4 \pm 6 \times 1000/\text{mm}^3$ ($p=0.03$). También las concentraciones de fibrinógeno fueron mayores en los pacientes que presentaron CHR, 452 ± 119 mg/dl respecto a los que no presentaron CHR, 408 ± 116 mg/dl, $p=0.02$. Sin embargo, el recuento de plaquetas fue inferior, en comparación con el grupo de pacientes sin CHR (185 ± 66 y $204 \pm 54 \times 1000/\text{mm}^3$, respectivamente, $p=0.03$). No se encontraron diferencias en los niveles de glicemia ni en los parámetros de coagulación entre ambos grupos.

14. 9. 4 Características radiológicas

La mediana de volumen del hematoma basal fue de 26.5 [12.5, 47] cc en los pacientes que no presentaron CHR y de 25 [16, 61] cc en los que presentaron CHR, $p=0.3$. La localización lobar se detectó en el 28% de casos del primer grupo y en el 20.4% del segundo, $p=0.3$. Se valoró la presencia de hipodensidad periférica alrededor del hematoma en la TC craneal basal, que estaba presente en el 89% en el grupo de pacientes sin CHR y en el 90.7% de los que presentaron CHR, $p=0.3$. La presencia de extensión intraventricular fue significativamente menor en los pacientes que presentaron CHR (18.5% vs 35.7%, $p=0.02$). No se detectaron diferencias en cuanto a la presencia de leucoaraiosis (43.4% y 37%, $p=0.3$) ni de efecto masa (52% y 64%, $p=0.1$) entre los pacientes sin CHR y con CHR.

A las 48 horas, la mediana del volumen del hematoma fue de 24.6 [11, 43.6] cc en los pacientes sin CHR y de 43 [27, 93] cc en los que presentaron CHR, $p<0.0001$. También el volumen medio de la hipodensidad perihematoma fue mayor en el grupo con CHR, siendo 26.6 [13, 46] cc respecto a 14.4 [6, 26] cc,

$p < 0.0001$. Sin embargo, al calcular el volumen del edema o hipodensidad periférica relativo no se observaron diferencias significativas. Tampoco se detectaron diferencias en cuanto a la presencia de hipodensidad periférica, efecto masa ni extensión ventricular a las 48 horas ($p = ns$).

Tabla 10. Análisis univariado. Crecimiento precoz relevante hematoma.

	No CHR n=129	Sí CHR n=54
Características epidemiológicas		
Edad, años	71±10	69±9.8
Sexo, hombre	55%	63%
HTA previa	65%	61%
Diabetes previa	19.4%	13%
Hepatopatía previa	10%	13%
Ictus/AIT previos	14.7%	5.6%
Deterioro cognitivo previo	6.2%	9.3%
Infección 15 días	5.4%	11%
Enolismo (>40 g/d)	23.3%	18.6%
Tabaquismo (>10 cig/d)	13.3%	16.7%
Características basales		
Tiempo de inclusión, horas	5.9±2.8	5.7±3
Crisis comiciales al inicio	11.6%	5.6%
Cefalea al inicio	27%	31.5%
Escala Canadiense	5 [3,6.5]	4 [2.5,6.5]
Temperatura (°C)	36.5±0.5	36.7±0.7
TAS ingreso (mmHg)	176±25	178±34
TAD ingreso (mmHg)	99±18	94.7±19

	No CHR	Sí CHR
Datos de laboratorio		
Glucemia (mg/dl)	144±47	151±46
Leucocitos (x1000/mm ³)	9.4±6	10.3±3.8*
Plaquetas (x1000/mm ³)	204±54	185±66*
Fibrinógeno (mg/dl)	408±116	452±119*
TP (%)	93±9	95±7
TTPa (segundos)	28.5±3	28.9±4
Características radiológicas		
<u>Basal</u>		
Volumen HIC basal (cc)	26.5 [12.5,47]	25 [16, 61]
Leucoaraiosis	43.4%	37%
Localización lobar	28%	20.4%
Hipodensidad periférica	89%	90.7%
Extensión intraventricular	35.7%	18.5%*
Efecto masa	52%	64%
<u>48 horas</u>		
Volumen hematoma (cc)	24.6 [11,43.6]	43 [27,93]#
Hipodensidad periférica	98.4%	100%
Volumen hipodensidad (cc)	14.4 [6,26]	26.6 [13,46]#
Volumen edema relativo (cc)	36±17	37.7±14
Extensión intraventricular	35%	24%
Efecto masa	66.7%	74%

p<0.0001, * p<0.05

14. 9. 5 Evolución clínica

Aunque no se observaron diferencias en cuanto a situación neurológica al ingreso entre ambos grupos, el deterioro neurológico precoz (DNP) fue significativamente más frecuente en el grupo con crecimiento de la hemorragia relevante (44.4% vs 13.2%, $p<0.0001$). La mortalidad precoz (<7 días) fue mayor en los pacientes con CHR (13% vs 3.9%, $p<0.05$), y al igual ocurrió con la mortalidad a los 3 meses (37% vs 11.6%, $p<0.0001$).

Se observó un mayor porcentaje de deterioro neurológico tardío en aquellos pacientes con CHR (20.4% vs 9.4%, $p=0.5$), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. El porcentaje de pacientes en situación independiente (Rankin ≤ 2) a los 3 meses fue significativamente superior en los casos sin CHR (45.5% vs 24.5%, $p=0.01$). (Tabla 11)

Tabla 11. Evolución clínica de los pacientes

	No CHR n=129	Sí CHR n=54
Evolución clínica		
Herniación cerebral 48 horas	2.3%	0%
Deterioro neurológico precoz	13.2%	44.4%#
Deterioro neurológico tardío	9.4%	20.4%
Mortalidad precoz	3.9%	13%*
Mortalidad 3 meses	11.6%	37%#
Independencia 3 meses**	45.5%	24.5%*

$p<0.0001$, * $p<0.05$; ** registrada en 123 pacientes sin CHR y en 53 pacientes con CHR

14. 9. 5. 1 Deterioro neurológico precoz

El crecimiento relevante del tamaño del hematoma en las primeras 48 horas, comportó un deterioro neurológico de los pacientes en este período, evaluado mediante la escala canadiense. Así observamos que, la mediana de la EC a las 48 horas en los pacientes que presentaron CHR fue de 3.5 [1.5, 5.5], y sin embargo en los pacientes sin CHR fue de 5 [3, 7], $p=0.001$ (Figura 1).

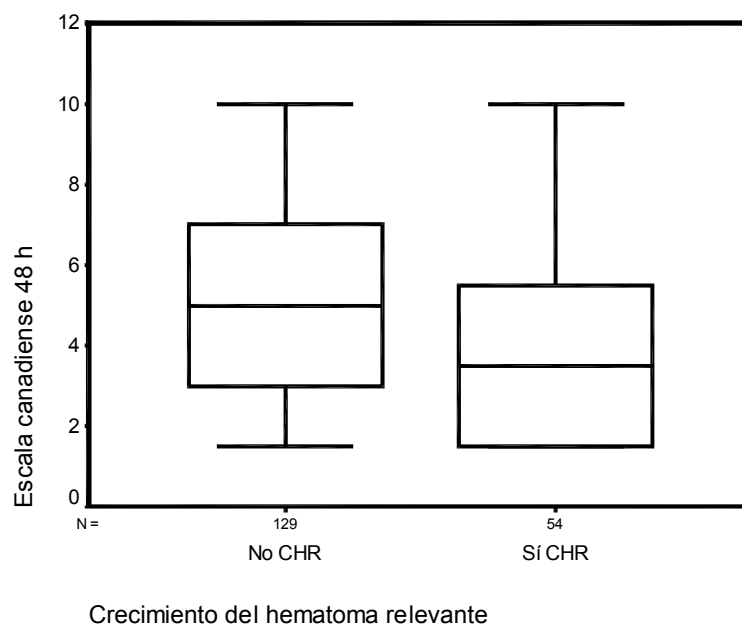


Figura 1. Medianas y cuartiles de escala canadiense a las 48 horas según si presentaron crecimiento del hematoma relevante. La línea horizontal en el interior de cada caja representa la mediana y los límites inferior y superior representan los cuartiles 25 y 75 respectivamente. Las barras representan los valores máximo y mínimo de escala canadiense a las 48 horas.

Si correlacionamos la magnitud del deterioro neurológico, evaluado también mediante la EC, con el porcentaje de crecimiento del hematoma, observamos una débil correlación inversa, $r = -0.27$, $p = 0.0001$. Es decir, aunque el crecimiento del hematoma se correlacionó con un empeoramiento neurológico, dicho empeoramiento no fue proporcional al incremento del hematoma, tal y como observamos en la figura 2.

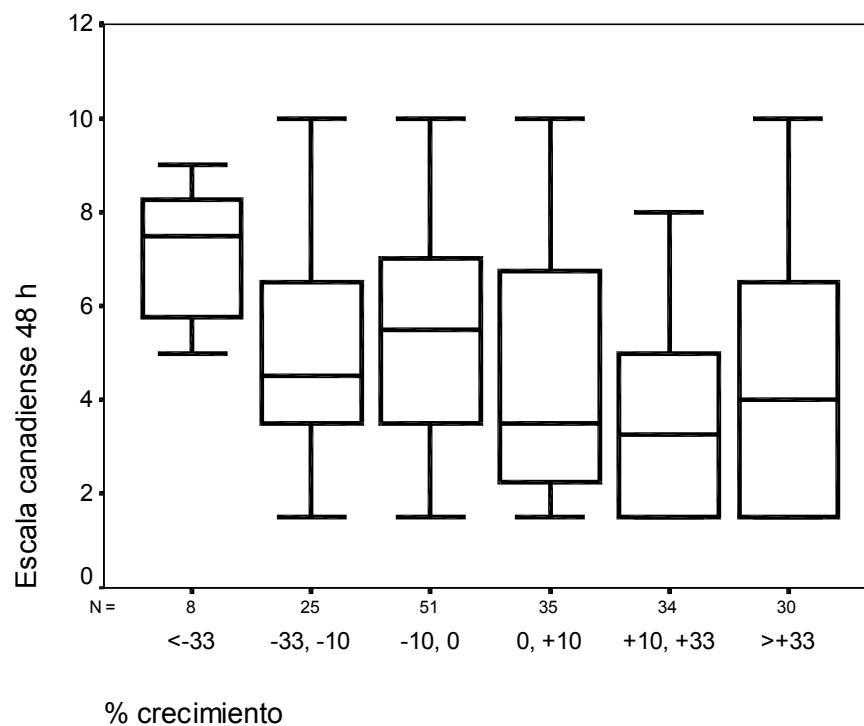


Figura 2. Medianas y cuartiles de la escala canadiense a las 48 horas según el porcentaje de crecimiento de la HIC entre las 0 y 48 horas.

La línea horizontal en el interior de cada caja representa la mediana y los límites inferior y superior representan los cuartiles 25 y 75 respectivamente. Las barras indican los valores máximo y mínimo de la escala canadiense.

El análisis univariado teniendo en cuenta los pacientes que presentaron deterioro neurológico precoz (n= 41) y los que no lo presentaron (n=142), incluyendo las variables epidemiológicas, radiológicas y analíticas al ingreso, mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a temperatura, niveles de hemoglobina, hematocrito, leucocitos y fibrinógeno (datos no mostrados). El análisis multivariado incluyendo estas variables y el CHR, mostró que el CHR incrementa el riesgo de deterioro neurológico precoz en 3.7 veces (tabla 12).

Tabla 12. Modelo de regresión logística. Factores asociados al DNP

	OR	IC 95%	p
CHR	3.7	1.1-12.4	0.03
Temperatura > 36.9 °C	10.2	3.1-33.1	<0.0001
Hemoglobina, g/L	1.8	0.7-4.3	0.1
Hematocrito, %	0.9	0.6-1.3	0.7
Leucocitos > 13.27 x1000/mm ³	15	3.3-68.6	<0.0001
Fibrinógeno, mg/dl	1.001	1-1.01	<0.0001

14. 9. 5. 2 Mortalidad y dependencia

A los 7 días, 12 pacientes (6.6%) habían fallecido, de los cuales 5 pertenecían al grupo sin CHR y 7 al grupo de pacientes con CHR, lo que representa una mortalidad del 3.9% respecto al 13% (p<0.05).

A los 3 meses la mortalidad fue del 11.6% en comparación con el 37%, p<0.0001. El análisis univariado, diferenciando entre aquellos pacientes que

habían fallecido a los 3 meses (n=35) respecto a los que no habían fallecido (n=148), incluyendo las variables epidemiológicas, radiológicas y analíticas al ingreso, mostró diferencias significativas en cuanto al sexo, edad, consumo de alcohol, escala canadiense, volumen del hematoma basal, temperatura, tensión arterial sistólica, glicemia, cifras de leucocitos y niveles de fibrinógeno (datos no mostrados). El análisis multivariado incluyendo todas estas variables y el CHR, evidenció que el CHR supone un incremento en el riesgo de mortalidad a los 3 meses de 5.2 veces (tabla 13).

Tabla 13. Modelo de regresión logística. Factores asociados a la mortalidad a los 3 meses

	OR	IC 95%	p
CHR	5.2	1.9-14.2	0.001
Temperatura > 37.1 °C	3.7	1.2-10.7	0.01
EC	0.8	0.6-1.08	0.2
Consumo alcohol >40 g/d	0.2	0.05-1.1	0.07
Leucocitos > 13.8 x1000/mm ³	1.5	0.4-5.7	0.5
Fibrinógeno, mg/dl	1	0.9-1.0	0.3
Sexo, mujer	0.2	0.07-0.6	0.007
Volumen hematoma > 81.7 cc	1.3	0.3-5.3	0.6
Glucemia > 224 mg/dl	1.2	0.19-8	0.8
TAS, mmHg	1.01	0.9-1.03	0.1
Edad, años	1.07	1.01-1.13	0.02

El CHR también se asoció a un menor porcentaje de pacientes en situación de independencia ($ERm \leq 2$). Si correlacionamos el porcentaje de crecimiento del hematoma con la situación funcional a los 3 meses, evaluada mediante la ERm, observamos que los pacientes con CHR se encuentran mayoritariamente en situación de dependencia, pero que, al igual que ocurría con el deterioro neurológico precoz, no es directamente proporcional al incremento de tamaño del hematoma, $r=0.29$, $p<0.001$ (figura 3).

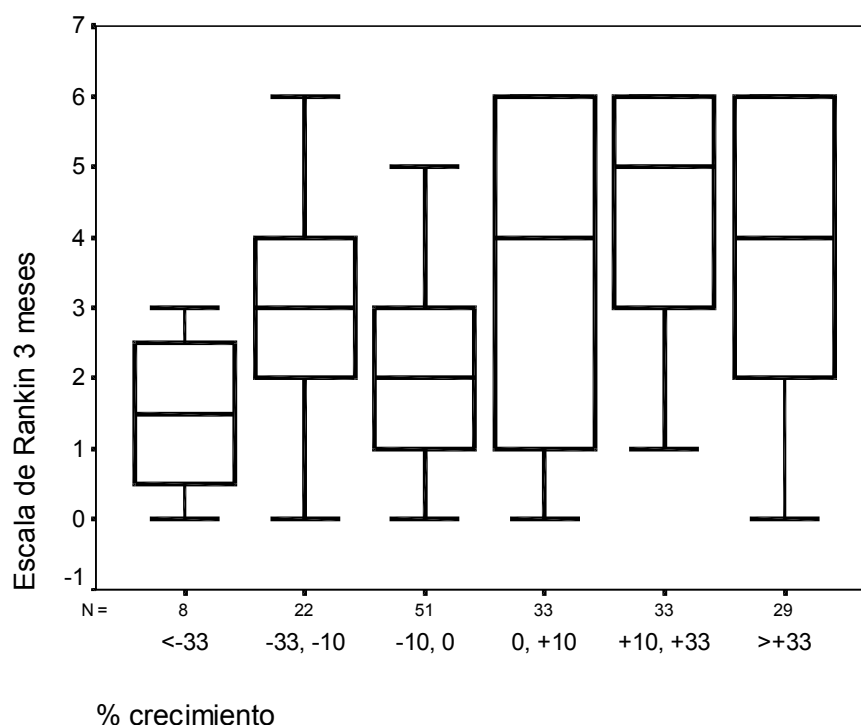


Figura 2. Medianas y cuartiles de la escala de Rankin modificada a los 3 meses según el porcentaje de crecimiento de la HIC entre las 0 y 48 horas.

La línea horizontal en el interior de cada caja representa la mediana y los límites inferior y superior representan los cuartiles 25 y 75 respectivamente. Las barras indican los valores máximo y mínimo de la ERm.

El análisis univariado, diferenciando entre aquellos pacientes en situación de dependencia ($ERm \geq 3$, $n=107$) o independencia a los 3 meses ($ERm < 2$, $n=69$) incluyendo las variables epidemiológicas, radiológicas y analíticas al ingreso, mostró diferencias significativas en cuanto a escala canadiense, tensión arterial sistólica y diastólica, cifras de leucocitos, niveles de fibrinógeno, tiempo de tromboplastina parcial activada y protrombina, atrofia cerebral, presencia de hipodensidad perihematoma, volúmen del hematoma y del edema perihematoma, presencia de extensión ventricular y localización lobar (datos no mostrados). El análisis multivariado incluyendo todas estas variables y el CHR, evidenció que el CHR supone un incremento en el riesgo independiente de dependencia a los 3 meses de 3.7 veces (tabla 14).

Tabla 14. Modelo de regresión logística. Factores asociados a la dependencia a los 3 meses

	OR	IC 95%	p
CHR	3.7	1.05-13.2	0.04
EC	0.42	0.3-0.58	0.0001
TAS > 167 mmHg	1.3	0.3-5.5	0.6
TAD > 90.6 mmHg	2.5	0.5-10.9	0.2
Leucocitos > 13.8 x 1000/mm ³	3.9	0.5-29.7	0.1
TP > 87.7 %	2.3	0.6-8.5	0.1
TTPa, segundos	1.02	0.8-1.2	0.7
Fibrinógeno, mg/dl	1	1-1.01	0.04
HPH	3.1	0.4-22	0.2
Atrofia cerebral	4.6	1.5-14.4	0.007
Volumen hematoma > 38.9 cc	1.5	0.4-5.4	0.5
Volumen edema > 9.7 cc	1.2	0.3-5	0.7
Extensión ventricular	1.4	0.4-4.8	0.5
Localización lobar	0.4	0.1-1.6	0.2

14. 9. 6 Marcadores de inflamación y daño vascular

Los marcadores de inflamación (TNF- α e IL-6) y de daño vascular (MMP-9 y c-Fbn) medidos al ingreso mostraron diferencias entre ambos grupos. Los pacientes con CHR presentaron niveles en plasma al ingreso de IL-6, TNF- α , MMP-9 y fibronectina celular significativamente más elevados en comparación con los pacientes que no presentaron CHR (tabla 15).

Tabla 15. Marcadores de inflamación y daño vascular del grupo con CHR y sin CHR

	No CHR	Sí CHR
	n=129	n=54
IL-6 , pg/ml	15.9 [11.5, 19.8]	19.6 [13.6, 29.9]#
TNF-α , pg/ml	8.7 [4.7, 13.5]	13.5 [8.4, 30.5]#
MMP-9 , ng/ml	70.6 [47.8, 103.8]	153.3 [117.7, 204.7]#
c-FN , μ g/ml	2.8 [1.6, 4.2]	8.8 [6.2, 12.5]#

p<0.0001

Las concentraciones de MMP-9 en el grupo de CHR duplicaban los valores del grupo sin CHR y en el caso de la c-FN se triplicaban.

Los niveles de c-FN fueron tanto más elevados cuanto mayor fue el porcentaje de crecimiento del hematoma (figura 4). El coeficiente de correlación de Spearman fue de $r= 0.77$ ($p<0.0001$). Esta correlación fue menor, aunque también positiva, para las concentraciones de MMP-9 ($r=0.64$, $p<0.0001$), IL-6 ($r= 0.26$, $p<0.0001$) y TNF- α ($r=0.32$, $p<0.0001$) (figuras 5, 6 y 7).

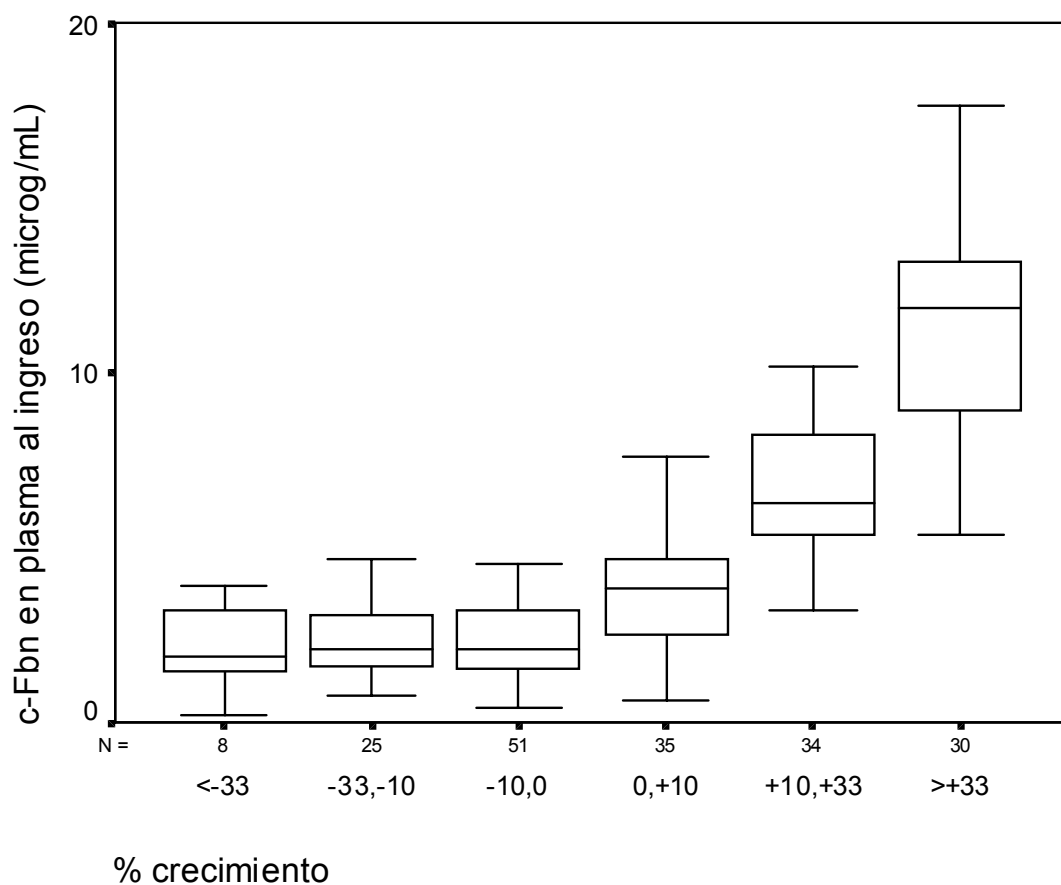


Figura 4. Medianas y cuartiles de los niveles plasmáticos de fibronectina celular al ingreso según el porcentaje de crecimiento de la HIC entre las 0 y 48 horas.

La línea horizontal en el interior de cada caja representa la mediana y los límites inferior y superior representan los cuartiles 25 y 75 respectivamente. Las barras indican los valores máximo y mínimo de fibronectina celular al ingreso.

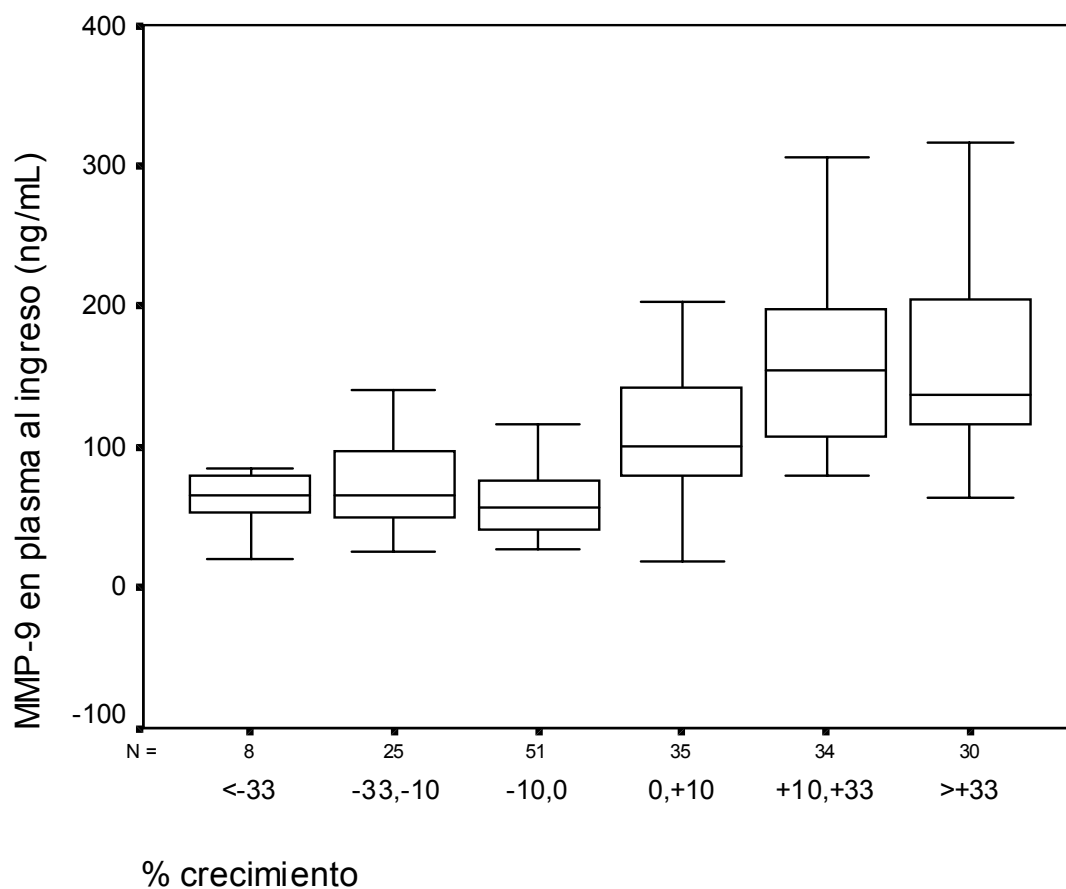


Figura 5. Medianas y cuartiles de los niveles plasmáticos de MMP-9 al ingreso según el porcentaje de crecimiento de la HIC entre las 0 y 48 horas.

La línea horizontal en el interior de cada caja representa la mediana y los límites inferior y superior representan los cuartiles 25 y 75 respectivamente.

Las barras indican los valores máximo y mínimo de MMP-9 al ingreso.

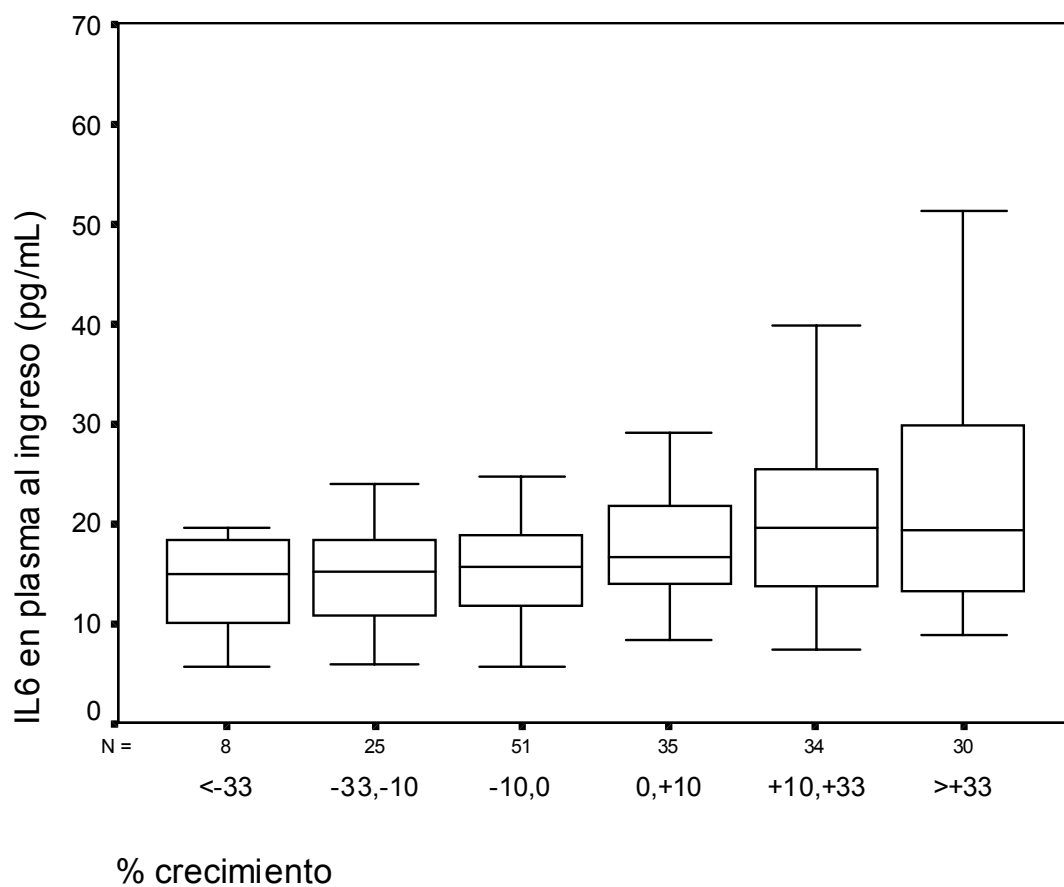


Figura 6. Medianas y cuartiles de los niveles plasmáticos de IL-6 al ingreso según el porcentaje de crecimiento de la HIC entre las 0 y 48 horas.

La línea horizontal en el interior de cada caja representa la mediana y los límites inferior y superior representan los cuartiles 25 y 75 respectivamente.

Las barras indican los valores máximo y mínimo de IL-6 al ingreso.

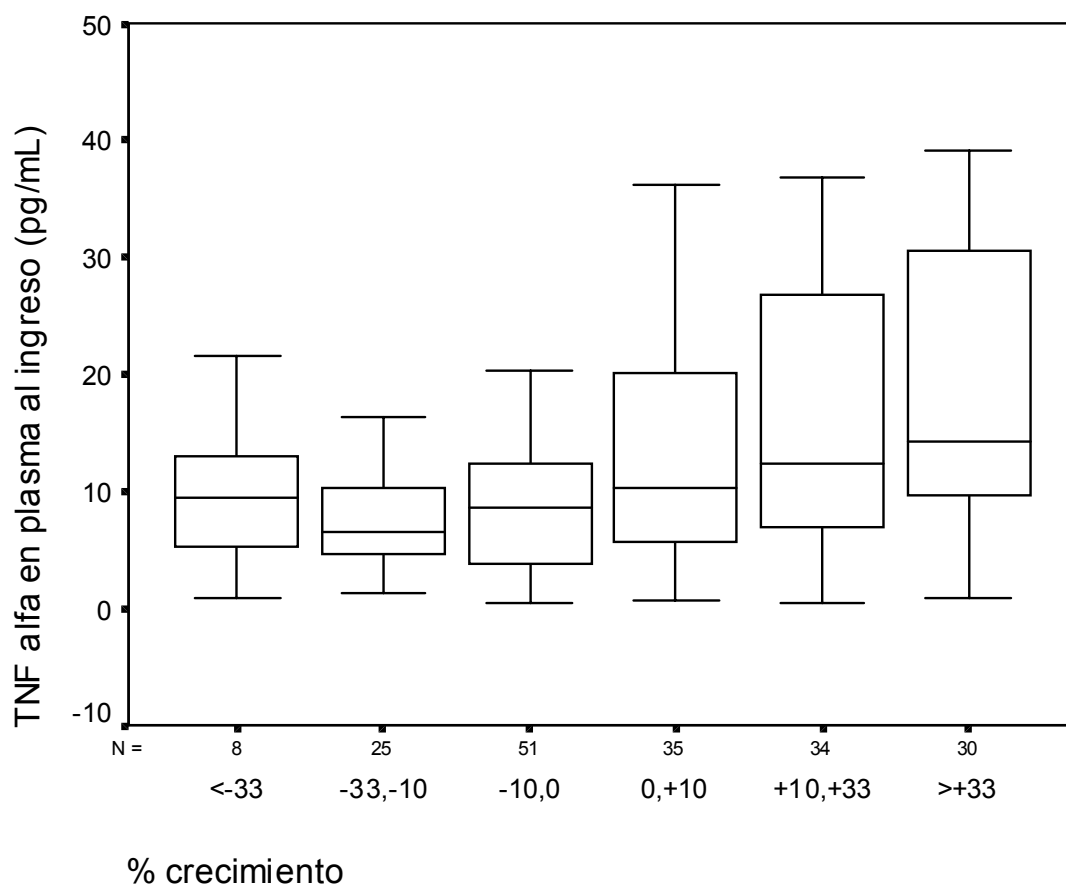


Figura 7. Medianas y cuartiles de los niveles plasmáticos de TNF-alfa al ingreso según el porcentaje de crecimiento de la HIC entre las 0 y 48 horas. La línea horizontal en el interior de cada caja representa la mediana y los límites inferior y superior representan los cuartiles 25 y 75 respectivamente. Las barras indican los valores máximo y mínimo de TNF- α al ingreso.

14. 10 Análisis multivariado

Con el objetivo de definir un modelo con capacidad predictiva de CHR, se incluyeron las variables que presentaban diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con CHR o sin CHR en el análisis univariado en un modelo de regresión logística. Las variables que se asociaron de forma independiente al crecimiento del hematoma fueron los niveles de fibronectina celular, e IL-6 al ingreso y los niveles de fibrinógeno (tabla 16).

Tabla 16. Modelo de regresión logística. Factores asociados al CHR

	OR	IC 95%	p
MMP-9 > 137 ng/ml	3,2	0.99-10.7	0.05
c-FN > 5,9 µg/ml	81	20-325	< 0.001
TNF-α > 19,6 pg/ml	0,49	0,06-3	0.4
IL-6 > 24,4 pg/ml	18	2.5-137	0.004
Plaquetas x1000/mm ³	0,9	0,98-1,00	0.2
Fibrinógeno, mg/dl	1,00	1,00-1,01	0.04
Extensión ventricular	0,28	0,07-1,1	0.06
Leucocitos > 10.9 x1000/mm ³	0.9	0.7-1.1	0.4

Al forzar la inclusión en el modelo la variable tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario identifica también como variable independiente los niveles de MMP-9 al ingreso (OR 3.4; IC 1.02-11, p=0.04).

15 DISCUSIÓN

Este estudio muestra la asociación entre los niveles elevados de fibronectina celular e IL-6 en plasma, y en menor medida de MMP-9 y fibrinógeno, en las primeras 12 horas de la hemorragia cerebral y el posterior crecimiento relevante precoz del hematoma. Además, dicho crecimiento se relaciona, de forma significativa, con el deterioro neurológico precoz y con una mayor mortalidad y dependencia a los 3 meses.

Hasta la actualidad no se había identificado ninguna variable predictiva del crecimiento del hematoma cerebral, tal y como se ha mostrado en la revisión de la literatura⁶⁻⁸. La ausencia de modelos animales que permitan estudiar el crecimiento del hematoma supone una importante limitación al conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados en dicho crecimiento y por consiguiente, una limitación en el manejo terapéutico de un factor potencialmente modificable de mal pronóstico en la hemorragia cerebral. Inicialmente se había considerado que el crecimiento del hematoma seguía un curso monofásico, alcanzándose el volumen final dentro de los primeros minutos. Posteriormente, los estudios histológicos de Fisher¹⁰ y varios estudios prospectivos y retrospectivos han evidenciado que el crecimiento del hematoma ocurre en el 18% a 38% de los casos dentro de las primeras horas⁶⁻⁸, por lo que sería potencialmente prevenible. En nuestro estudio se detectó crecimiento del hematoma relevante precoz en el 29.5% de los pacientes.

Hemos analizado diferentes variables clínicas, radiológicas y analíticas. La situación neurológica inicial, el tiempo hasta su inclusión, el volumen del hematoma al ingreso o los parámetros de coagulación no se relacionaron con el crecimiento del hematoma. Sin embargo, los marcadores de daño vascular y de inflamación al ingreso se asociaron de forma independiente con dicho crecimiento.

Estos hallazgos son consistentes con los mecanismos fisiopatológicos que se han implicado en la lesión cerebral adyacente a la HIC. Tras la ruptura arterial y formación del hematoma se liberan una serie de sustancias procedentes del coágulo como la trombina, con capacidad para estimular por un lado la producción de diferentes mediadores de la inflamación, como el TNF- α y la IL-6^{112,113}, y por otro la expresión de metaloproteasas^{120,123}, cuyo sustrato de acción serán las proteínas integrantes de la matriz extracelular, entre ellas la fibronectina celular. La degradación de la MEC aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y permite la migración de fibrina, leucocitos, plaquetas y complemento a la región circundante al hematoma que contribuye a la formación del edema y daño neuronal secundario¹⁴⁵.

Varios estudios muestran la desaparición de antígenos de los componentes de la lámina basal, como laminina y fibronectina en la isquemia cerebral focal, implicándose como responsables el sistema de las metaloproteasas y plasmina y la activación leucocitaria¹⁶⁴. La pérdida de la integridad de la MEC se ha relacionado con la transformación hemorrágica en el infarto cerebral¹⁶⁵.

La digestión de las proteínas integrantes de la MEC conduce a una disminución en la resistencia del endotelio frente al stress mecánico, facilitándose su

ruptura¹⁶⁴ y la liberación de sus componentes al plasma, por lo que los niveles de fibronectina, por ejemplo, se han utilizado como marcadores de daño vascular en varias patologías como la diabetes, eclampsia o artritis asociada a vasculitis¹⁷⁰⁻¹⁷³. Pero, además, la destrucción de la MEC conduce a un incremento en la producción de dichos componentes con el fin de reestablecer la integridad vascular¹⁸⁰.

Varios autores han demostrado el papel de la MMP-9 y de las moléculas pro-inflamatorias en la formación del edema cerebral en la HIC. Así, la MMP-9 está sobreexpresada en la HIC en humanos y se ha correlacionado con el volumen de la hipodensidad perihematoma^{121,122}. Los niveles elevados de IL-6, TNF- α e ICAM-1 se han correlacionado también con la hipodensidad alrededor del hematoma, corroborando la activación de la respuesta inflamatoria en la patogenia del daño secundario a la HIC¹¹⁸. Sin embargo, no existen estudios sobre su relación con el crecimiento del hematoma.

En nuestra serie, las concentraciones de TNF- α , IL-6, MMP-9 y fibronectina celular al ingreso fueron significativamente mayores en aquellos pacientes que posteriormente presentaron crecimiento del hematoma relevante en comparación con los que no lo presentaron. También se observaron diferencias significativas en los niveles de fibrinógeno, leucocitos, plaquetas y la presencia de invasión ventricular. El análisis de regresión logística identificó como variables predictoras independientes de CHR únicamente los niveles de fibronectina celular, IL-6 y fibrinógeno al ingreso. La c-FN fue el factor predictor más potente del crecimiento del hematoma. Los niveles de c-FN al ingreso > 5,9 μ g/ml aumentan el riesgo de crecimiento del hematoma en 81 veces, pero

además cuanto mayores son dichas concentraciones se produce un mayor crecimiento del hematoma. Los niveles de IL-6 > 24,4 pg/ml al ingreso incrementan el riesgo de CHR en 18 veces, pero en este caso no se observa una correlación tan evidente entre las concentraciones de IL-6 y el porcentaje de crecimiento del hematoma. De forma similar ocurre con la MMP-9 que incrementa el riesgo en 3.2 veces para aquellos valores al ingreso superiores a 137 ng/ml.

Los niveles de fibrinógeno se han relacionado con deterioro neurológico precoz, mayor mortalidad y peor pronóstico en el infarto cerebral¹⁸¹ y dado que aumenta en respuesta a la presencia de moléculas inflamatorias¹⁸², probablemente su incremento está en relación con la activación de los mecanismos inflamatorios en la HIC.

La invasión ventricular aparece como factor protector del crecimiento del hematoma, pero probablemente refleja el paso del material hemático al sistema ventricular y en nuestro estudio no fue cuantificado el volumen de la hemorragia intraventricular.

La fibronectina celular, a parte de su función estructural como componente de la MEC, participa en importantes funciones de adhesión entre células del torrente sanguíneo y la MEC. Está constituida por diferentes dominios funcionales que se unen de forma específica al colágeno, heparina, fibrina y diferentes células como las plaquetas¹⁶⁶. La interacción entre la fibronectina y la fibrina juega un papel crucial en la hemostasia. Tras producirse el daño vascular, el fibrinógeno es activado por la trombina produciéndose fibrina a la que se unirán las plaquetas para detener el sangrado. Este proceso ocurre via

la interacción de la fibronectina, que interviene en la agregación y adhesión de las plaquetas a la fibrina y al tejido conectivo, modulado por el factor XIII de la coagulación¹⁶⁹. La ausencia de fibronectina o formas defectivas de esta dificultarán este proceso contribuyendo al sangrado. La fragmentación proteolítica de la fibronectina conduce a la liberación de sus dominios. Estos fragmentos tienen propiedades biológicas diferentes de la molécula entera, básicamente pierden afinidad por sus ligandos y por tanto, pierden eficacia¹⁶⁶. Pero además, estudios sobre degradación del cartílago en la artritis muestran que la liberación de dichos fragmentos de fibronectina, induciría la expresión de MMPs aumentando el daño tisular¹⁸³.

Aunque poco estudiada, se han establecido también diferentes interacciones entre la fibronectina e inflamación. Por un lado, el gen de la fibronectina contiene secuencias que sugieren un control por determinadas moléculas inflamatorias como las interleuquinas. Por otro lado, parece que la síntesis de determinadas variantes de fibronectina, que generalmente no se expresan en circunstancias normales, puede ser desencadenada durante los procesos inflamatorios por varias moléculas, como los factores de crecimiento e incluso sintetizada por leucocitos¹⁷¹. Precisamente la relación entre la degradación de la fibronectina y el daño endotelial mediado por granulocitos ha sido estudiado experimentalmente¹⁷⁹. Durante la activación de la cascada inflamatoria se produce la adhesión entre los leucocitos activados y las células endoteliales, liberándose varios enzimas y radicales libres que contribuirán a la degradación de la fibronectina y la MEC¹⁸⁴. Los fragmentos de fibronectina intensificarán la actividad fagocítica de los macrófagos que producirán la digestión de las

estructuras vasculares y aumentará la permeabilidad de la microvasculatura que permitirá la extravasación de fluidos y hematíes conduciendo a la formación de edema y hemorragia¹⁶⁴. Pero, además, la fibronectina podría inhibir la infiltración leucocitaria, tal y como se demuestra en un modelo animal de isquemia focal en el que se administraba fibronectina endovenosa, a través de algún mecanismo todavía desconocido.

El CHR se asoció además a un peor pronóstico. El deterioro neurológico precoz ocurrió en el 13.2% de los pacientes en los que no se produjo CHR y en el 44.4% de los que habían presentado CHR. Pero además, el CHR también se asoció a una mayor mortalidad precoz y a los 3 meses y a una peor situación funcional a los 3 meses. Leira et al demuestran en su estudio que el CHR aumenta el riesgo de deterioro neurológico precoz en 4.3 veces, pero en el análisis de regresión logística las variables que se asocian de forma independiente al deterioro neurológico son los niveles de fibrinógeno, temperatura y el recuento de neutrófilos. Estos resultados sugieren que aunque el CHR se relaciona con el deterioro neurológico precoz, no es la única causa de deterioro, interviniendo principalmente los marcadores inflamatorios¹⁸⁹.

Nuestro estudio tiene una serie de limitaciones, dado que se trata de un estudio secundario de una población de pacientes con HIC seleccionada con el objetivo de analizar los factores asociados al deterioro neurológico¹⁸⁹. Para este estudio excluimos una serie de pacientes por no disponer de las concentraciones plasmáticas de los marcadores de daño vascular e inflamatorio. Sin embargo el sesgo de selección no fue importante dado que las características basales de los pacientes y el porcentaje de crecimiento del hematoma en los pacientes

estudiados fue similar a los de la población original. Nuestro estudio no permite conocer la relación entre los marcadores moleculares y la evolución de la HIC en los pacientes en coma o que fallecieron antes de las 48 horas puesto que el objetivo del estudio era analizar el crecimiento del hematoma a las 48 horas.

En resumen, el deterioro neurológico precoz tiene lugar en las primeras 48 horas del inicio de los síntomas en la HIC, mayoritariamente debido al crecimiento del hematoma. La extravasación de contraste ha sido documentada en el 46% de los pacientes con HIC mediante A-TC en las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas, atribuyéndose al sangrado continuo y se ha asociado con mal pronóstico⁵⁸. La extravasación de contraste implica aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, por lo que la proteólisis de la MEC mediada por las MMPs que actúan sobre los componentes de la matriz y conduce a la pérdida de la integridad de la pared vascular, sería un factor determinante en el crecimiento del hematoma. Las sustancias derivadas por el propio hematoma, como la trombina, activarían la cascada inflamatoria que por sí sola actuaría sobre los componentes de la MEC pero además, también estimularía la acción de las MMPs. La desaparición de la fibronectina de la MEC impediría su acción en diferentes funciones, como la adhesión de las plaquetas a la fibrina y por tanto favorecería la continuación del sangrado.

Nuestros resultados permiten confirmar que el crecimiento precoz del hematoma es un factor determinante en el mal pronóstico de los pacientes con HIC y que los marcadores de daño vascular y de inflamación se asocian a dicho crecimiento.

La determinación de fibronectina celular en el plasma de los pacientes con HIC podría ser utilizada como marcador predictor de crecimiento del hematoma y a su vez, de deterioro neurológico precoz que ayudaría en la selección de pacientes a recibir tratamientos específicos.

16 CONCLUSIONES

De nuestro estudio podemos concluir que:

1. El crecimiento relevante del hematoma se produce en el 29.5% de los pacientes en las primeras 48 horas.
2. Los pacientes con CHR presentan niveles en plasma al ingreso de fibrinógeno, leucocitos, IL-6, TNF-alfa, MMP-9 y fibronectina celular significativamente más elevados en comparación con los pacientes que no presentan CHR, y niveles más bajos de plaquetas y menor porcentaje de extensión intraventricular.
3. Los niveles de fibronectina celular al ingreso superiores a 5,9 µg/ml aumentan el riesgo de CHR en 81 veces.
4. Los niveles de IL-6 al ingreso superiores a 24, 4 pg/ml aumentan el riesgo de CHR en 18 veces.
5. Los niveles de MMP-9 al ingreso superiores a 137 ng/ml aumentan el riesgo de CHR en 3.2 veces.
6. Los factores predictivos independientes de CHR fueron los niveles de fibronectina celular, IL-6 y fibrinógeno al ingreso.
7. El crecimiento del hematoma relevante se relacionó con un incremento en el riesgo de deterioro neurológico precoz de 3.7 veces.
8. El CHR también se asoció a un aumento en el riesgo de mortalidad a los 3 meses de 5.2 veces y de dependencia a los 3 meses de 3.7 veces.

APÉNDICES

APÉNDICE 1. ESCALA DE GLASGOW (GCS)¹⁸⁵

1. Apertura ocular	Puntuación
Espontánea	4
Bajo estímulo verbal	3
Bajo estímulo doloroso	2
Ausente	1
2. Respuesta verbal	
Orientada	5
Conversación confusa	4
Palabras inapropiadas	3
Incomprensible	2
Ausente	1
3. Respuesta motora	
Obedece órdenes	6
Localiza dolor	5
Flexión al dolor	4
Flexión anormal	3
Extensión al dolor	2
Ausente	1
	Puntuación máxima: 15
	Puntuación mínima: 3

APÉNDICE 2. ESCALA CANADIENSE (EC)¹⁸⁶**A. FUNCIONES MENTALES****Nivel de conciencia**

Alerta	3
Somnoliento	1.5

Orientación

Orientado	1
Desorientado o no valorable	0

Lenguaje

Normal	1
Déficit de expresión	0.5
Déficit de comprensión	0

Si existe afectación en la comprensión del lenguaje aplicar B2

B1. FUNCIONES MOTORAS**Cara**

Ninguna	0.5
Presente	0

Brazo proximal

Ninguna	1.5
Moderado	1
Significativa	0.5
Total	0

Brazo distal

Ninguna	1.5
Moderado	1
Significativa	0.5
Total	0

Pierna

Ninguna	1.5
Moderado	1
Significativa	0.5
Total	0

B2. FUNCIONES MOTORAS**Cara**

Ninguna	0.5
Presente	0

Brazo

Ninguna	1.5
Presente	0

Pierna

Ninguna	1.5
Presente	0

Puntuación máxima: 10

APÉNDICE 3. ESCALA DE RANKIN MODIFICADA¹⁸⁷

0. Asintomático
1. Incapacidad no significativa pese a la existencia de síntomas: capaz de realizar su trabajo y actividad habituales.
2. Incapacidad ligera: incapaz de realizar todas sus actividades habituales previas, capaz de realizar sus necesidades personales sin ayuda.
3. Incapacidad moderada: requiera alguna ayuda, capaz de caminar sin ayuda de otra persona.
4. Incapacidad moderadamente severa: incapaz de caminar sin ayuda, incapaz de atender sus necesidades sin ayuda.
5. Incapacidad severa: limitado a cama, incontinencia, requiere cuidados de enfermería y atención constante.
6. Muerte.

APÉNDICE 4. ACRÓNIMOS Y ABREVIACIONES

AAC Angiopatía amiloide cerebral

AAP Antiagregantes plaquetarios

AAS Ácido acetil salicílico

ADC Coeficiente de difusión aparente

AIT Ataque isquémico transitorio

Angio-TC Angiografía por tomografía computerizada

BHE Barrera hematoencefálica

c- FN Fibronectina celular

p-FN Fibronectina plasmática

CHR Crecimiento hematoma relevante

D. cognitivo Deterioro cognitivo

DNA Ácido desoxirribonucleico

DWI Diffusion-weighted imaging

EC Escala canadiense

ECAS II European Cooperative Acute Stroke Study II

EK Extravasación de contraste

ELISA Inmunoabsorción ligada a enzimas

ER Escala de Rankin

FSC Flujo sanguíneo cerebral

GCS Escala de Glasgow

gr Grado de recomendación

HCHWA-D Hereditary cerebral hemorrhage with angiopathy of the Dutch type

HCHWA-I Hereditary cerebral hemorrhage with angiopathy of the Icelandic type

HIC Hemorragia intracerebral

HPH Hipodensidad perihematoma

HTA Hipertensión arterial

HTE Hipertensión endocraneal

IAM Infarto agudo de miocardio

IC Intervalo de confianza

ICAM-1 Molécula de adhesión intercelular 1

IL-1 Interleuquina 1

IL-6 Interleuquina 6

INR International Normalized Ratio

LDH Lactato deshidrogenasa

MAV Malformación arteriovenosa cerebral

MEC Matriz extracelular

MMP-2 Metaloproteasa de la matriz 2 o gelatinasa A

MMP-3 Metaloproteasa de la matriz 3 o estromelisina 1

MMP-7 Metaloproteasa de la matriz 7 o matrilisina

MMP-9 Metaloproteasa de la matriz 9 o gelatinasa B

MMP-10 Metaloproteasa de la matriz 10 o estromelisina 2

MMP-11 Metaloproteasa de la matriz 11 o estromelisina 3

NE Nivel de evidencia

NIHSS National Institute of Health Stroke Scale

NINDS National Institute of Neurological Disorders and Stroke

NMDA N-methyl-D-aspartato

OR Odds ratio

PET Tomografía por emisión de positrones

PH2 Hematoma parenquimatoso grado 2

PIC Presión intracraneal

PWI perfusion-weighted imaging

RGDS secuencia arginina-glicina-aspartato-serina

RM Resonancia magnética

rFVIIa Factor VII humano recombinante activado

rTPA activador recombinante del plasminógeno tisular

SHEP Systolic hypertension in the elder program

SNC Sistema nervioso cerebral

SPECT Tomografía cerebral por emisión de fotón simple

TAD Tensión arterial diastólica

TAS Tensión arterial sistólica

TC Tomografía computerizada

TIMPs Inhibidores tisulares de las metaloproteinasas

TNF α Factor de necrosis tumoral alfa

TP Tiempo de protrombina

TTPa Tiempo de tromboplastina parcial activada

VSG Velocidad de sedimentación globular

BIBLIOGRAFÍA

1. Bamford J, Sandercock P, Dennis M et al: A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: The Oxfordshire Community Stroke Project 1981-1986. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 16-22.
2. Broderick JP, Brott TG, Zuccarello M. Management of intracerebral hemorrhage. In: Hunt Batjer H, Caplan L eds. *Cerebrovascular disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 611-627.
3. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage: a powerful and easy-to-use predictor of 30 day mortality. *Stroke* 1993; 24: 987-993
4. Masè G, Zorzon M, Biasutti E, Tasca G, Vitrani B, Cazzato G. Immediate prognosis of primary intracerebral hemorrhage using an easy model for the prediction of survival. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 306-309.
5. Qureshi AI, Tuhrim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 19: 1450-1460
6. Fujii Y, Tanaka R, Takeuchi S, Koike T, Minakawa T, Sasaki O. Hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 1994; 80(1): 51-57.

7. Brott TG, Broderick JP, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, Spilker J, Duldner J, Khoury J. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997; 28:1-5.
8. Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time course. *Stroke* 1996; 27: 1783-1787.
9. Baltuch GH, Bogousslavsky J, de Tribolet N. Hypertensive intracranial hemorrhage: epidemiology and pathophysiology. In: Hunt Batjer H, Caplan L eds. *Cerebrovascular disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 605- 610.
10. Fisher CM. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol* 1971; 30: 61-6.
11. Broderick JP, Brott TG, Tomsick T. Lobar hemorrhage in the elderly: the undiminished importance of hypertension. *Stroke* 1993; 24: 49-51.
12. Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Fujishima M. The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population: The Hisayama study. *Stroke* 1995; 26: 368-372.
13. Juvela S, Hillbom M, Palomäki H. Risk factors for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1995; 26: 1558-1564.
14. Iso H, Jacobs DR, Wenworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350.977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 904-910.
15. Abbot RD, Yin Y, Reed DM. Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986; 315: 717-720.

16. Caplan LR, Neely S, Gorelick P. Cold-related intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 1984; 41: 227.
17. Passero S, Reale F, Ciacci G, Zei E. Differing temporal patterns of onset in subgroups of patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2000; 31 (7): 1538-1544.
18. Feldman E. Intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1991; 22: 684- 691.
19. Vinters HV, Gilbert JJ. Amyloid angiopathy: its incidence and complications in the aging brain. *Stroke* 1983; 14: 915-923.
20. Haan J, Roos RA. Comparison between the Icelandic and Dutch forms of hereditary cerebral amyloid angiopathy. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94 (supl.): S82-83.
21. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, Ikeda D, Greenberg SM. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2000; 342: 240-245.
22. Toffol GJ, Biller J, Adams HP. Nontraumatic intracerebral hemorrhage of young adults. *Arch Neurol* 1987; 67: 545-552.
23. The Arteriovenous Malformation Study Group. Arteriovenous malformations of the brain in adults. *N Engl J Med* 2000; 342: 240-245.
24. Kondziolka D, Lunsford LD, Kestle JR. The natural history of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995; 83: 820-824.
25. Naff NJ, Wemmer J, Hoenig-Rigamonti K, Rigamonti DR. A longitudinal study of patients with venous malformations: documentation of a negligible hemorrhage risk and benign natural history. *Neurology* 1998; 50: 1709-1714.

26. Jane JA, Kassell NF, Torner JC, Winn HR. The natural history of aneurysms and arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1985 ; 62: 321-323.
27. Wakai S, Yumakawa K, Manaka S, Takakura K. Spontaneous intracerebral hemorrhage caused by brain tumor: its incidence and clinical significance. *Neurosurgery* 1982; 10: 437-444.
28. Kase CS. Lobar hemorrhage. In: Kase CS, Caplan LR, eds. *Intracerebral hemorrhage*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1994: 363-382.
29. Wintzen AR, de Jonge H, Loeliger EA, Bots GTAM. The risk of intracerebral hemorrhage during oral anticoagulant treatment: a population study. *Ann Neurol* 1984; 16: 553-558.
30. Hylek EM, Siger DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994; 120: 987-902.
31. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995; 331(1): 5-10.
32. Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. *Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT)*. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. *Neurology* 1999; 53 (6): 1319-1327.
33. Babikian VL, Kase CS, Pessin MS, Norrving B, Gorelick PB. Intracerebral hemorrhage in stroke patients anticoagulated with heparin. *Stroke* 1989; 20: 1500-1503.

34. Kronmal RA, Hart RG, Manolio TA, Talbert RL, Beauchamp NJ, Newman A; for the CHS Collaborative Research Group. Aspirin use and incident stroke in the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1998; 29: 887-894.
35. Muller C, Buttner HJ, Petersen J, et al. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000; 101: 590-593.
36. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-682.
37. Brass LM, Lichtman JH, Wang Y, Gurwitz JH, Radford MJ, Krumholz HM. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction. *Stroke* 2000; 31: 1802-1811.
38. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587.
39. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Von Kummer R, Dávalos A, Meier D et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998; 352: 1245-1251.

40. Tanne D, Kasner SE, Demchuck AM, Koren-Morag N, Hanson S, Grund M, Levine SR: Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation* 2002; 105 (14): 1679-1685.
41. Coutts S, Frayne R, Sevick R, Demchuk A. Microbleeding on MRI as a marker for hemorrhage after stroke thrombolysis. *Stroke* 2002; 33(6): 1457-1458.
42. Nolte KB, Brass LM, Fletterick CF. Intracranial hemorrhage associated with cocaine abuse: a prospective autopsy study. *Neurology* 1996; 46 (5): 1291-1296.
43. Calabrese LH, Duna GF, Lie JT. Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis & Rheumatism* 1997; 40 (7): 1189-1201.
44. Caplan L. General symptoms and signs. In: Kase CS, Caplan LR eds. *Intracerebral hemorrhage*. Boston, Mass: Butterworth-Heinemann; 1994: 31-43.
45. Gorelick PB, Hier DB, Caplan LR, Langenberg P. Headache in acute cerebrovascular disease. *Neurology* 1986; 36: 1445-1450.
46. Laínez JM, Pareja A. Tratamiento médico de la hemorragia intracerebral. *Rev Neurol (Barc)* 2000; 31: 174-179.
47. Kwak R, Kadoya S, Suzuki T. Factors affecting the prognosis in thalamic hemorrhage. *Stroke* 1983; 14: 493-500.

48. Lisk DR, Pasteur W, Rhoades H, Putnam RD, Grotta JC. Early presentation of hemispheric intracerebral hemorrhage: prediction of outcome and guidelines for treatment allocation. *Neurology* 1994; 44: 133-139.
49. Laínez JM, Pareja A, Martí-Fàbregas J, Leira R, en representación del Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Guía de actuación clínica en la hemorragia cerebral. *Neurología* 2002; 17 (supl 3): 76-86.
50. Linfante I, Llinas RH, Caplan LR, Warach S. MRI features of intracerebral hemorrhage within 2 hours from symptom onset. *Stroke* 1999; 30: 2263-2267.
51. Schellinger PD, Jansen O, Fiebach JB, Hacke W, Sartor K. A standardized MRI stroke protocol. Comparison with CT in hyperacute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1999; 30: 765-768.
52. Halpin SF, Britton JA, Byrne JV, Clifton A, Hart G, Moore A. Prospective evaluation of cerebral angiography and computed tomography in cerebral haematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994; 57: 1180-1186.
53. Zhu XL, Chan MSY, Poon WX. Spontaneous intracerebral haemorrhage: which patients need diagnostic cerebral angiography? A prospective study of 206 cases and review of the literature. *Stroke* 1997; 28: 1406-1409.
54. Hardemark HG, Wesslen N, Persson L. Influence of clinical factors, CT findings and early management on outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9: 10-21

55. Portenoy R, Lipton R, Berger A, Lesser M, Lantos G. Intracerebral hemorrhage: a model for the prediction of outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 976-979.
56. St. Louis EK, Wijdicks FM, Li H. Predicting neurologic deterioration in patients with cerebellar hematomas. *Neurology* 1998; 51: 1364-1369.
57. Gebel JM, Jauch EC, Brott TG, Khoury J, Sauerbeck L, Salisbury S, Spilker J, Tomsick TA, Duldner J, Broderick J. Relative edema volume is a predictor of outcome in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2002; 33: 2636-2641.
58. Becker KJ, Baxter AB, Bybee HM, Tirschwell DL, Abouelsaad T, Cohen WA. Extravasation of radiographic contrast is an independent predictor of death in primary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1999; 30: 2025-2032.
59. Yamamoto S, Momose T, Aoyagi M, Ohno K. Spontaneous intracerebral hematomas expanding during the early stages of hemorrhage without rebleeding. *J Neurosurg* 2002; 97: 455-460.
60. Zazulia AR, Diringner MN, Derdeyn CP, Powers WJ. Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1999; 30: 1167-1173.
61. Fogelholm R, Nuutila M, Vuorela AL. Primary intracerebral hemorrhage in the Jyväskylä Region, Central Finland, 1985-89: incidence, case fatality rate, and functional outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 546-552.
62. Arakawa S, Saku Y, Ibayashi S, Nagao T, Fujishima M. Blood pressure control and recurrence of hypertensive brain hemorrhage. *Stroke* 1998; 29: 1806-1809.

63. Bae H, Jeong D, Lee K, Yung Y, Byun B. Recurrence of bleeding in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9: 102-108.
64. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-years findings of the hypertension detection and follow-up program III. Reduction in stroke incidence among persons with high blood pressure. *JAMA* 1982; 247: 633-638.
65. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the systolic hypertension in the elder program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
66. Gillman MW, Cupples LA; Gagnon D et al. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. *JAMA* 1995; 273: 1113-1117.
67. Broderick JP, Adams HP, Barsan W, Feinberg W, Feldman E, Grotta J, Kase C, Krieger D, Mayberg M, Tilley B, Zabramski JM, Zuccarello M. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. *Stroke* 1999; 30: 905-915
68. Díez-Tejedor E, Fuentes B. Acute care in stroke: do stroke units make the difference? *Cerebrovasc Dis* 2001; 11: 31-39.
69. Dávalos A, Serena J. Protocolos de la Unidad de Ictus del Hospital Doctor Josep Trueta de Girona. Edición 2003.

70. Tellez H, Bauer RB. Dexamethasone as treatment in cerebrovascular disease. 1. A controlled study in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1973; 4: 541-546.
71. Pongvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A, Rodprasert P, Buranasiri P, Sukondhabhant S, Hensley MJ, Strom BL. Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 1987; 316: 1229-1233.
72. Yu YL, Kumana Cr, Lauder IJ, Cheung YK, Chan FL, Kou M, Chang CM, Cheung RT, Fong KY. Treatment of acute cerebral hemorrhage with intravenous glycerol: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Stroke* 1992; 23: 967-971.
73. Italian Acute Stroke Study Group. Haemodilution in acute stroke: results of the Italian haemodilution trial. *Lancet* 1988; 1: 318-321.
74. Diringner MN. Intracerebral hemorrhage: pathophysiology and management. *Crit Care Med* 1993; 21: 1591-1603.
75. Feldman Z, zanter MJ, Robertson CS, Contant CF, Hayes C, Sheinberg MA et al. Effect of head elevation on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure and cerebral blood flow in head-injured patients. *J Neurosurg* 1992; 76: 207-211.
76. Martí-Fàbregas J, Martí-Vilalta JLI. Manejo de la hemorragia intracerebral: ¿debe plantearse un tratamiento específico? *Neurología* 2001; 16 (supl 3): 124-137.
77. Brott T, Reed RL. Intensive care for acute stroke in the community hospital setting. The first 24 hours. *Stroke* 1989; 20: 694-697.

78. Clark W, Gunion-Rinker L, Lessov N, Hzel K. Citicoline treatment for experimental intracerebral hemorrhage in mice. *Stroke* 1998; 29: 2136-2140.
79. Luden PD, Jackson-Friedman C, Lonko-Doktor L. Medical therapy for intracerebral hematoma with the γ -aminobutyric acid-A agonist muscimol. *Stroke* 1997; 28: 387-391.
80. Rosenberg GA, Estrada EY. Atrial natriuretic peptide blocks hemorrhagic brain edema after 4-hour delay in rats. *Stroke* 1995; 26: 874-877.
81. Rosenberg GA, Navratil MJ. (S)-emopamil reduces brain edema from collagenase-induced hemorrhage in rats. *Stroke* 1994; 25: 2067-2071.
82. Mendelow AD. Mechanisms of ischemic brain damage with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1993; 24(Supl 1): 115-117.
83. Peeling J, Yan HJ, Chen SG, Campbell M, del Bigio MR. Protective effects of free radical inhibitors in intracerebral hemorrhage in rat. *Brain Res* 1998; 795: 63-70.
84. Hamada R, Matsuoka H. Antithrombin therapy for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2000; 31: 794-795.
85. Wahlgren NG, Díez-Tejedor E, Teitelbaum J, Arboix A, Leys D, Ashwood T, Grossman E for the CLASS Study Group. *Stroke* 2000; 31: 82-85.
86. Rice KM, Savidge GF. NovoSeven (recombinant factor VIIa) in central nervous system bleeds. *Haemostasis* 1996; 26(suppl 1): 131-134.
87. McKissock W, Richardson A, Taylor J. Primary intracerebral hemorrhage. A controlled trial of surgical and conservative treatment in 180 unselected cases. *Lancet* 1961; 2: 221-226.

88. Juvela S, Heiskanen O, Poranen A, Valtonen S, Kuurne T, Kaste M et al. The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. A prospective randomized trial of surgical and conservative treatment. *J Neurosurg* 1989; 70: 755-758.
89. Batjer HH, Reisch JS, Allen BC, Plaizier LJ, Su CJ. Failure of surgery to improve outcome in hypertensive putaminal hemorrhage. A prospective randomized trial. *Arch Neurol* 1990; 47: 1103-1106.
90. Auer LM, Deinsberg W, Niederkorn K, Gell G, Kleinert R, Schneider G, Holzer P, Bone G, Mokry M, Körner E, Kleinert G, Hanush S. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. *J Neurosurg* 1989; 70: 530-535.
91. Morgenstern LB, Frankowski RF, Shedden P, Pasteur W, Grotta JC. Surgical treatment for intracerebral hemorrhage (STICH). A single-center, randomized clinical trial. *Neurology* 1998; 51: 1359-1363.
92. Zuccarello M, Brott T, Derez L, Kothari R, Sauerbeck L, Tew J, Van Loveren H, Yeh H-S, Tomsick T, Pancioli A, Khoury J, Broderick J. Early surgical treatment for supratentorial intracerebral hemorrhage. A randomized feasibility study. *Stroke* 1999; 30: 1833-1839
93. Hankey GJ, Hon C. Surgery for primary intracerebral hemorrhage: is it safe and effective? A systematic review of case series and randomized trials. *Stroke* 1997; 28: 2126-2132.
94. Prasad K, Shrivastava A. Surgery for primary supratentorial intracerebral hemorrhage (Cochrane review). En: *Cochrane Library*, issue 2, 2000. Oxford: Update software.

95. Prasad K, Browman G, Shrivastava A, Menon G. Surgery in primary supratentorial intracerebral hematoma: a meta-analysis of randomized trials. *Acta Neurol Scand* 1997; 95: 103-110.
96. Fernandes HM, Gregson B, Siddique S, Mendelow AD. Surgery in intracerebral hemorrhage. The uncertainty continues. *Stroke* 2000; 31: 2511-2516.
97. Broderick J, Brott T, Tomsick T, Miller R, Huster G. Management of intracerebral hemorrhage in a large metropolitan population. *Neurosurgery* 1994; 34: 882-887.
98. Mezzadri JJ, Otero JM, Ottino CA. Management of 50 spontaneous cerebellar haemorrhages: importance of obstructive hydrocephalus. *Acta Neurochirur (Wien)* 1993; 122: 39-44
99. Findlay JM, Grace MG, Weir BK. Treatment of intraventricular hemorrhage with tissue plasminogen activator. *Neurosurgery* 1993; 32: 941-947.
100. Naff NJ, Carhuapoma JR, Williams MA et al. Treatment of intraventricular hemorrhage with urokinase: effects on 30-day survival. *Stroke* 2000; 31: 841-847.
101. Andrews CO, Engelhard HH. Fibrinolytic therapy in intraventricular hemorrhage. *Ann Pharmacother* 2001; 35(11). 1435-1448.
102. Coplin WM, Vinas FC, Agris JM, Buciu R, Michael DB, Díaz FG, Muizelaar JP. A cohort study of the safety and feasibility of intraventricular urokinase for nonaneurysmal spontaneous intraventricular hemorrhage. *Stroke* 1998; 29: 1573-1579.

103. Sinar EJ, Mendelow AD; Graham DI, Teasdale GM. Experimental intracerebral hemorrhage: effects of a temporary mass lesion. *J Neurosurg* 1987; 66: 568-576.
104. Nehls DG, Major MC, Mendelow AD, Graham DI, Path FRC, Sinar EJ, Teasdale GM. Experimental intracerebral hemorrhage: progression of hemodynamic changes after production of a spontaneous mass lesion. *Neurosurgery* 1988; 23: 439-444
105. Mayer SA, Lignelli A, Fink ME, Kessler DB, Thomas CE, Swarup R, Van Heertum RL. Perilesional blood flow and edema formation in acute intracerebral hemorrhage. A SPECT study. *Stroke* 1998; 29: 1791-1798.
106. Diringner MN, Adams RE, Dunford-Shore JE, Videen TO, Yundt KD, Powers WJ. Cerebral blood flow is symmetrically reduced in patients with intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1998; 50: 338.
107. Kidwell CS, Saber JL, Mattiello J, Warach S, Liebeskind DS, Starkman S, Vespa PM, Villablanca JP, Martin NA, Frazee J, Alger JR. Diffusion-perfusion MR evaluation of perihematomal injury in hyperacute intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2001; 57: 1611-1617.
108. Qureshi AI, Wilson DA, Hanley DF, Traystman RJ. No evidence for an ischemic penumbra in massive experimental intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1999; 52: 266-272.
109. Hirano T, Read SJ, Abbott DF, Sachinidis JI, Tochon-Danguy HJ, Egan GF, Bladin CF, Scott AM, McKay WJ, Donnan GA. No evidence of hypoxic tissue on ¹⁸F-fluoromisonidazole PET after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1999; 53: 2179-2182.

110. Carhuapoma JR, Wang PY, Beauchamp NJ, Keyl PM, Hanley DF, Barker PB. Diffusion-weighted MRI and proton MR spectroscopic imaging in the study of secondary neuronal injury after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2000; 31: 726-732.
111. Schellinger PD, Fiebach JB, Hoffmann K, Becker K, Orakcioglu B, Kollmar R, Jüttler E, Schramm P, Schwab S, Sartor K, Hacke W. Stroke MRI in intracerebral hemorrhage. Is there a perihemorrhagic penumbra? *Stroke* 2003; 34: 1674-1680.
112. Lee KR; Colon GP, Betz AL, Keep RF, Kim S, Hoff JT. Edema from intracerebral hemorrhage: the role of thrombin. *J Neurosurg* 1996; 84: 91-96.
113. Lee KR, Betz AL, Keep RF, Chenevert TL, Kim S, Hoff JT. Intracerebral infusion of thrombin as a cause of brain edema. *J Neurosurg* 1995; 83: 1045-1050.
114. Lee KR, Kawai N, Kim S, Sagher O, Hoff JT. Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: effects of thrombin on cerebral blood flow, blood-brain barrier permeability, and cell survival in a rat model. *J Neurosurg* 1997; 86: 272-278.
115. Masada T, Hua Y, Xi G, Yang G-Y, Hoff JT, Keep RF. Attenuation of intracerebral hemorrhage and thrombin-induced brain edema by overexpression of interleukin-1 receptor antagonist. *J Neurosurg* 2001; 95: 680-686.

116. Qureshi AI, Suri MF, Ling GSF, Khan J, Guterman LR, Hopkins NL. Absence of early proinflammatory cytokine expression in experimental intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery* 2001; 49: 416-421
117. Del Bigio MR, Yan H-J, Buist R, Peeling J. Experimental intracerebral hemorrhage in rats. Magnetic resonance imaging and histopathological correlates. *Stroke* 1996; 27: 2312-2320.
118. Castillo J, Dávalos A, Álvarez-sabín J, Pumar JM, Leira R, Silva Y, Montaner J, Kase CS. Molecular signatures of brain injury after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2002; 58: 624-629.
119. Mackenzie JM, Clayton JA. Early cellular events in the penumbra of human spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1999; 1: 1-8.
120. Nguyen M, Arkell J, Jackson CJ. Thrombin rapidly and efficiently activates gelatinase A in human microvascular endothelial cells via a mechanism independent of active MT1 matrix metalloproteinase. *Lab Invest* 1999; 79: 467-475.
121. Abilleira S, Montaner J, Molina Ca, Monasterio J, Castillo J, Álvarez-Sabín J. Matrix metalloproteinase-9 concentration after spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 2003; 99: 65-70.
122. Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Kase C, Leira R, Silva Y, Montaner J, Castillo J. Serum metalloproteinase-9 concentrations and brain injury in intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13 (suppl 3): 43.

123. Xi G, Reiser G, Keep RF. The role of thrombin and thrombin receptors in ischemic, hemorrhagic and traumatic brain injury: deleterious or protective?. *J Neurochem* 2003; 84: 3-9.
124. Xi G, Keep RF, Hua Y, Xiang J, Hoff JT. Attenuation of thrombin-induced brain edema by cerebral thrombin preconditioning. *Stroke* 1999; 30: 1247-1255.
125. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Induction of colligin may attenuate brain edema following intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir* 2000; 76: 501-505.
126. Xi G, Hua Y, Bhasin R, Ennis SR, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage. Effects of extravasated red blood cells on blood flow and blood-brain barrier integrity. *Stroke* 2001; 32: 2932-2938.
127. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Erythrocytes and delayed brain edema formation following intracerebral hemorrhage in rats. *J Neurosurg* 1998; 89: 991-996.
128. Xi G, Hua Y, Keep RF, Younger JG, Hoff JT. Systemic complement depletion diminishes perihematoma brain edema in rats. *Stroke* 2001; 32: 162-167.
129. Wagner KR, Xi G, Hua Y, Kleinholz M, Courten-Myers GM, Myers RE, Broderick JP, Brott TG. Lobar intracerebral hemorrhage model in pigs. Rapid edema development in perihematoma white matter. *Stroke* 1996; 27: 490-497.

130. Xi G, Wagner KR, Keep RF, Hua Y, Courten-Myers GM, Broderick JP, Brott TG, Hoff JT. Role of blood clot formation on early edema development after experimental intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998; 29: 2580-2586.
131. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Pathophysiology of brain edema formation. *Neurosurg Clin N Am* 2002; 13: 371-383.
132. Hickenbottom SL, Grotta JC, Strong R, Denner LA, Aronowski J. Nuclear factor-kB and cell death after experimental intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke* 1999; 30: 2472-2478.
133. Matsushita K, Meng W, Wang X, Asahi M, Asahi K, Moskowitz MA, Lo EH. Evidence of apoptosis after intracerebral hemorrhage in rat. *J Cereb Blood Flow & Metabolism* 2000; 20: 396-404.
134. Gong C, Boulis N, Qian J, Turner DE, Hoff JT, Keep RF. Intracerebral hemorrhage-induced neuronal death. *Neurosurgery* 2001; 48: 875-882.
135. Andaluz N, Zuccarello M, Wagner KR. Experimental animal models of intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 2002; 13: 385-393.
136. Gebel JM, Jauch EC, Brott TG, Khoury J, Sauerbeck L, Salisbury S, Spilker J, Tomsick TA, Duldner J, Broderick JP. Natural history of perihematomal edema in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2002; 33: 2631-2635.
137. Herstein DJ, Schaumburg HH. Hypertensive intracerebral hematoma: an investigation of the initial hemorrhage and rebleeding using Cr 51-labeled erythrocytes. *Arch Neurol* 1974; 30: 412-414.

138. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Tanaka R. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1998; 29: 1160-1166.
139. Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke* 1997; 28: 2370-2375.
140. Mayer SA. Ultra-early hemostatic therapy for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003; 34: 224-229.
141. Yurchenko PD, Schittny JC. Molecular architecture of basement membranes. *Journal of biological chemistry* 1986; 261: 1577-1590.
142. Kusaka H, Hirano A, Bornstein MB, Raine Cs. Basal lamina formation by astrocytes in organotypic cultures of mouse spinal cord tissue. *Journal of Neuropathology & experimental neurology* 1985; 44: 295-303.
143. Armao D, Kornfeld M, Estrada EY, Grossetete M, Rosenberg GA. Neutral proteases and disruption of the blood-brain barrier in rat. *Brain Res* 1997; 767: 259-264.
144. Rosenberg GA, Estrada EY, Dencoff JE, Stetler-Stevenson WG. Tumor necrosis factor-alpha-induced gelatinase B causes delayed opening of the blood-brain barrier: an expanded therapeutic window. *Brain Res* 1995; 703: 151-155.
145. Mun-Bryce S, Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases in cerebrovascular disease. *J Cerebral Blood flow & Metabolism* 1998; 18: 1163-1172.

146. Shapiro SD. Matrix metalloproteinase degradation of extracellular matrix: biological consequences. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10: 602-608.
147. Nagase H, Woessner JF. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274: 21491-21494.
148. Lijnen HR. Matrix metalloproteinases and cellular fibrinolytic activity. *Biochemistry* 2002; 67: 107-115.
149. Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases in neuroinflammation. *Glia* 2002; 39: 279-291.
150. Streuli C. Extracellular matrix remodelling and cellular differentiation. *Curr Opin Cell Biol* 1999; 11: 634-640.
151. Aoki T, Sumii T, Mori T, Wang X, Lo EH. Blood-brain barrier disruption and matrix metalloproteinase-9 expression during reperfusion injury. Mechanical versus embolic focal ischemia in spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 2002; 33: 2711-2717.
152. Gasche Y, Fujimura M, Morita-Fujimura Y, Copin J-C, Kawase M, Massengale J, Chan PH. *J Cereb Blood Flow & Metab* 1999; 19: 1020-1028.
153. Rosenberg GA, Navratil M, Barone F, Feuerstein G. Proteolytic cascade enzymes in focal cerebral ischemia in rat. *J Cereb Blood Flow & Metab* 1996; 16: 360-366
154. Hoe Heo J, Lucero J, Abumiya T, Koziol JA, Copeland BR, del Zoppo GJ. Matrix metalloproteinases increase very early during experimental focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow & Metab* 1999; 19:624-633.

155. Castellanos M, Leira R, Serena J, Pumar JM, Lizasoain I, Castillo J, Dávalos A. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 40-46.
156. Montaner J, Alvarez-Sabín J, Molina C, Anglés A, Abilleira S, Arenillas J, González MA, Monasterio J. Matrix metalloproteinase expression after human cardioembolic stroke: temporal profile and relation to neurological impairment. *Stroke* 2001; 32: 1759-1766.
157. Asahi M, Asahi K, Jung JC, del Zoppo GJ, Fini ME, Lo EH. Role for matrix metalloproteinase-9 after focal cerebral ischemia: effects of gene knockout and enzyme inhibition with BB-94. *J Cereb Blood Flow & Metab* 2000; 20: 1681-1689.
158. Lapchak PA, Chapman DF, Zivin JA. Metalloproteinase inhibition reduces thrombolytic (t-PA) induced hemorrhage after thromboembolic stroke. *Stroke* 2000; 31: 3034-3040.
159. Fabunmi RP, Baker AH, Murray EJ, Booth RFG, Newby AC. Divergent regulation by growth factors and cytokines of 95 kDa gelatinases and tissue inhibitors or metalloproteinases-1, -2, and -3 in rabbit aortic smooth muscle cells. *Biochemical Journal* 1996; 315: 335-342.
160. Galis ZS, Kranzhöfer R, Fenton JW, Libby P. Thrombin promotes activation of matrix metalloproteinase-2 produced by cultured vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis and vascular biology* 1997; 17: 483-489.

161. Unemori EN, Hibbs MS, Amento EP. Constitutive expression of a 92-kD gelatinase (type V collagenase) by rheumatoid synovial fibroblasts and its induction in normal human fibroblasts by inflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1991; 88: 1656-1662.
162. Hanemaaijer R, Koolwijk P, le Clercq L, de Vree WJA, Van Hinsberg VWM. Regulation of matrix metalloproteinase expression in human vein and microvascular endothelial cells. Effects of tumour necrosis factor- α , interleukin-1 and phorbol ester. *Biochem J* 1993; 296: 803-809.
163. Rosenberg GA, Navratil M. Metalloproteinase inhibition blocks edema in intracerebral hemorrhage in the rat. *Neurology* 1997; 48: 921-926.
164. Hamann GF, Okada Y, Fitridge R, del Zoppo GJ. Microvascular basal lamina antigens disappear during cerebral ischemia and reperfusion. *Stroke* 1995; 26: 2120-2126.
165. Hamann GF, Okada Y, del Zoppo GJ. Hemorrhagic transformation and microvascular integrity during focal cerebral ischemia/reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 1373-1378.
166. Hynes RO. *Fibronectins*. Springer-Verlag, New York 1990.
167. Mossesson MW, Amrani DL. The structure and biologic activities of plasma fibronectin. *Blood* 1980; 56 (2): 145-158.
168. Yamada KM, Kennedy DW. Fibroblast cellular and plasma fibronectins are similar but not identical. *J Cell Biol* 1979; 80: 492-498.
169. Makogonenko E, Tsurupa G, Ingham K, Medved L. Interaction of fibrin(ogen) with fibronectin: further characterization and localization of the fibronectin-binding site. *Biochemistry* 2002; 41: 7907-7913.

170. Kanters S, Banga JD, Algra A, Frijns R, Beutjer JJ, Fijnheer R. Plasma levels of cellular fibronectin in diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 323-327.
171. Peters JH, Maunder RJ, Woolf AD, Cochrane CG, Ginsberg MH. Elevated plasma levels of ED1+ ("cellular") fibronectin in patients with vascular injury. *J Lab Clin Med* 1989; 113 (5): 586-597.
172. Chavarria ME, Lara-Gonzalez L, Gonzalez-Gleason A, Sojo I, Reyes A. Maternal plasma cellular fibronectin concentrations in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study for early prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187 (3): 595-601.
173. Powers RW, Evans RW, Ness RB, Crombleholme WR, Roberts JM. Hypertens Pregnancy 2001; 20(1): 69-77.
174. Dávalos A, Castellanos M, Leira R, Pedraza S, Silva Y, Blanco M, Pujiula J, Serna J, Castillo J. High plasma levels of cellular fibronectin predict hemorrhagic transformation after tPA treatment in acute stroke. *Stroke* 2003; 34: 247.
175. Frijns C, rinkel G, Castigliero D, van Gijn J, Sixma J, Fijnheer R. Endothelial cell activation after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2002; 50(6): 1223-1230.
176. Sakai T, Johnson KJ, Murozono M, Sakai K, Magnuson MA, Wieloch T, Cronberg T, Isshiki A, Erickson HP, Fassler R. Plasma fibronectin supports neuronal survival and reduces brain injury following transient focal cerebral ischemia but is not essential for skin-wound healing and hemostasis. *Nature Medicine* 2001; 7(3): 324-330.

177. Yanaka K, Camarata PJ, Spellman SR, McCarthy JB, Furcht LT, Low WC. Antagonism of leucocyte adherence by synthetic fibronectin peptide V in a rat model of transient focal cerebral ischemia. *Neurosurgery* 1997; 40(3): 557-564.
178. Wong AP, Cortez SL, Baricos WH. Role of plasmin and gelatinase in extracellular matrix degradation by cultured rat mesangial cells. *Am J Physiol* 1992; 263: 1112-1118.
179. Forsyth KD, Levinsky RJ. Fibronectin degradation: an in-vitro model of neutrophil mediated endothelial cell damage. *J Pathol* 1990; 161: 313-319.
180. Madri JA, Bell L, Merwin JR. Modulation of vascular cell behavior by transforming growth factors β . *Mol Reprod Dev* 1992; 32: 121-126.
181. Dávalos A, Castillo J, Pumar JM, Noya M. Body temperature and fibrinogen are related to early neurological deterioration in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7: 64-69.
182. Margaglione M, Grandone E, Mancini FP, Di Minno G. Genetic modulation of plasma fibrinogen concentrations: possible importance of interleukin-6. *J Thromb Thrombolysis* 1996;3:51-56.
183. Schedin P, Strange R, Mitrenga T, Wolfe P, Kaeck M. Fibronectin fragments induce MMP activity in mouse mammary epithelial cells: evidence for a role in mammary tissue remodeling. *J Cell Sci* 2000; 113: 795-806.

184. Klein NJ, Levin M, Strobel S, Finn A. Degradation of glycosaminoglycans and fibronectin on endotoxin-stimulated endothelium by adherent neutrophils: relationship to CD11b/CD18 and L-selectin expression. *J Infect Dis* 1993; 167:890-898.
185. Teasdale G, Jennett B. Assessment and prognosis of coma after head injury. *Acta Neurochir (Viena)* 1976; 34: 45-55.
186. Coté R et al. The Canadian Neurologic Scale: a preliminary study in acute stroke. *Stroke* 1986; 17: 731-737.
187. Bamford JM, Sandercock PAG, Warlow CP, Slattery J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1989; 20: 828. Letter.
188. Castillo J, Dávalos A, Álvarez-Sabín J, Rubio F, Secades J, Lozano R. Estudio piloto, doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo, de la eficacia y seguridad de citicolina en el tratamiento, en fase aguda, de la hemorragia intracerebral primaria (HIC). *Neurología* 2003; 18(9): 533.
189. Leira L, Dávalos A, Silva Y, Gil-Peralta A, Tejada J, Garcia M, Castillo J; by the Stroke Project, Cerebrovascular Diseases Group of the Spanish Neurological Society. Predictors and associated factors of early neurological deterioration in intracerebral hemorrhage (en prensa).
190. Roberts C, Vermont J, Bosson JL. Formulas for threshold computations. *Comput Biomed Res* 1991; 24: 514-529.

