




Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**IMPACTO DE LOS CAMBIOS Y EL CURSO DE LA PRESIÓN ARTERIAL MEDIANTE
MONITORIZACIÓN INTENSIVA EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA Y RADIOLÓGICA TRAS
UNA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL AGUDA**

Tesis Doctoral

Autora:

María Socorro Piñeiro Santos

Directores:

Dr. David Rodríguez Luna

Dr. Carlos A. Molina Cateriano

Dr. José Álvarez Sabín

Departament de Medicina

Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

2017

A mi familia, por ayudarme a ser mejor cada día

A ti, João, tens sido incansável no teu apoio

A mis amigos de la Unitat de Ictus del Hospital Vall d'Hebron, por su entusiasmo y dedicación. En especial a ti, David, por tu paciencia y sabiduría

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN: HEMORRAGIA INTRACEREBRAL	5
1.1. Definición.....	6
1.2. Epidemiología	7
1.3. Factores de riesgo	7
1.4. Etiología.....	9
1.5. Fisiopatología	16
1.6. Clínica.....	20
1.7. Diagnóstico.....	21
1.8. Tratamiento.....	26
1.9. Pronóstico.....	36
2. JUSTIFICACIÓN	39
3. OBJETIVOS	41
4. METODOLOGÍA.....	43
4.1. Diseño del estudio	44
4.2. Variables basales	44
4.3. Hospitalización y manejo terapéutico.....	45
4.4. Seguimiento clínico-radiológico.....	47
4.5. Análisis estadístico	48

5. RESULTADOS	49
5.1. Descripción general de la muestra	50
5.2. Presión arterial y crecimiento del hematoma.....	53
5.3. Presión arterial y evolución clínica	55
5.4. Presión arterial, <i>spot sign</i> y crecimiento del hematoma	56
5.5. Umbrales de presión arterial, crecimiento del hematoma y evolución clínica	56
5.6. Monitorización intensiva de presión arterial frente a no intensiva.....	61
6. DISCUSIÓN	63
6.1. Impacto de los cambios y el curso de la presión arterial en el crecimiento del hematoma y en la evolución clínica	64
6.2. Impacto de la presión arterial en el crecimiento del hematoma en los pacientes con presencia del <i>spot sign</i>	66
6.3. Umbrales de presión arterial como predictores de crecimiento del hematoma y evolución clínica	66
6.4. Papel de la monitorización intensiva de la presión arterial en la HIC aguda.....	68
7. CONCLUSIONES	69
8. BIBLIOGRAFÍA	71
9. ANEXOS	93
9.1. Escalas	94
9.2. Índice de figuras y tablas	99
9.3. Acrónimos y abreviaciones	101

1. INTRODUCCIÓN: HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

1.1. DEFINICIÓN

El ictus se define como una alteración transitoria o permanente del funcionamiento de una o varias zonas del encéfalo, secundario a un trastorno de la circulación sanguínea cerebral. Se dividen en función de la naturaleza de la lesión en isquémicos o hemorrágicos.

- Isquémicos: debidos a una disminución súbita del aporte sanguíneo al parénquima cerebral.
- Hemorrágicos: causados por la rotura de un vaso sanguíneo al interior de la cavidad craneal.

Los ictus hemorrágicos se clasifican, en función de la localización de la sangre extravasada, en:

- Hemorragia intracerebral (HIC): es aquella colección hemática situada dentro del parénquima encefálico que puede extenderse al sistema ventricular o al espacio subaracnoideo.
- Hemorragia intraventricular: es la acumulación de sangre en el interior de los ventrículos cerebrales.
- Hemorragia subaracnoidea: es la extravasación de sangre en el espacio subaracnoideo o leptomeníngeo.
- Hematoma epidural: es la colección de sangre entre la duramadre y la tabla interna del cráneo.
- Hematoma subdural: es aquella colección de sangre situada entre la duramadre y la aracnoides.

Será objeto de nuestro estudio las HIC.

1.2. EPIDEMIOLOGIA

Las enfermedades vasculares cerebrales son causa del 10% de las muertes en países industrializados. Según la Organización Mundial de la Salud, el ictus es la segunda causa de mortalidad en el mundo y, junto con la cardiopatía isquémica, provocó 15 millones de muertes en el 2015.¹ En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística, el ictus representa la primera causa de muerte en mujeres y la tercera en hombres tras la cardiopatía isquémica y el cáncer de pulmón.²

La HIC constituye aproximadamente el 10% de los ictus y es el doble de frecuente que la hemorragia subaracnoidea.³ Su incidencia en el mundo es de aproximadamente 24,6 casos por cada 100.000 habitantes.⁴ Sin embargo, se estima que la incidencia podría duplicarse en las próximas décadas debido al incremento de la edad de la población.

La HIC es un tipo de ictus que acarrea una alta tasa de dependencia funcional y de mortalidad.⁵⁻⁶ Ocasiona una considerable morbilidad en los supervivientes ya que tan sólo el 10% de los pacientes lleva una vida independiente al cabo de un mes y el 20% a los seis meses. La mortalidad temprana oscila entre el 32% y 52% a los 30 días.⁷ Sin embargo, continua sin existir un tratamiento eficaz para la HIC, por lo que el tratamiento continúa basándose en medidas de soporte.⁸

1.3. FACTORES DE RIESGO

La hipertensión arterial (HTA) es el principal factor de riesgo para la HIC y su control disminuye su incidencia. Es el factor de riesgo modificable más importante y está presente en el 60% de los pacientes. Otros factores de riesgo modificables incluyen el consumo de alcohol o los niveles de colesterol sérico.

El consumo de alcohol provoca una mayor predisposición para HIC debido a alteraciones en la función plaquetaria, de los factores de la coagulación por afectación

hepática, además de afectar la integridad de los vasos.⁹ Por su parte, los niveles bajos de colesterol se han asociado a un mayor riesgo de HIC,¹⁰⁻¹¹ debido al desarrollo de necrosis en la capa media arterial¹² y a la disminución de la agregación plaquetaria,¹³⁻¹⁴ y a una peor evolución clínica y radiológica tras una HIC.¹⁵⁻¹⁷

Entre los factores de riesgo no modificables destacan la edad, la raza y la angiopatía amiloide cerebral (AAC). La HIC es más frecuente en la 7ª y 8ª décadas de la vida y discretamente superior en el sexo masculino.¹⁸ La AAC es un factor de riesgo en pacientes con mayor edad y especialmente en portadores de los alelos E2 y E4 del gen de la apolipoproteína E.¹⁹

La incidencia de la HIC es mayor en ciertas poblaciones como afroamericanos y japoneses. La incidencia en afroamericanos alcanza los 50 casos por cada 100.000 habitantes, casi el doble que en blancos americanos (28 casos por cada 100.000 habitantes). Sin embargo, estas diferencias podrían no sólo explicarse por la raza, sino también por una mayor prevalencia de HTA y de menor nivel educativo en este grupo, influyendo este último en una deficiente prevención primaria.²⁰ Por su parte, los japoneses presentan una incidencia de HIC (55 casos por cada 100.000 habitantes) similar a los afroamericanos.²¹ Una mayor prevalencia de HTA y de consumo de alcohol,²² así como unos niveles menores de colesterol sérico en esta población²³ podrían influir en esta mayor incidencia.

La variación estacional puede influir en el riesgo de HIC de causa hipertensiva, siendo mayor en invierno. Este hecho se ha relacionado con un hipotético aumento de la presión arterial (PA) frente a la exposición al frío.²⁴

La creciente administración de fármacos para la prevención y tratamiento de ictus isquémico (antiagregantes, anticoagulantes y fibrinolíticos), al igual que el uso de drogas simpaticomiméticas, ha provocado un aumento de la incidencia de las HIC por estas causas.

1.4. ETIOLOGÍA

La clasificación etiológica de las HIC distingue entre primarias y secundarias (Tabla 1).

Tabla 1. Etiología de la hemorragia intracerebral aguda

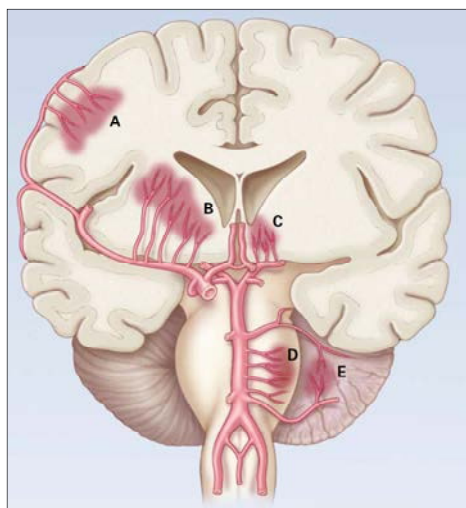
1. Primarias
Hipertensión arterial crónica
Angiopátia amiloide (amiloidosis cerebral)
2. Secundarias
Malformaciones vasculares
Malformación arteriovenosa
Angioma cavernoso o cavernoma
Telangiectasia
Angioma venoso
Aneurismas (saculares, infecciosos, traumáticos, neoplásicos)
Tumores cerebrales (primarios y metastásicos)
Diátesis hemorrágicas
Coagulopatías primarias: hemofilia, déficit de factor de von Willebrand, afibrinogenemia
Coagulopatías secundarias
Fármacos antitrombóticos: antiagregantes, anticoagulantes, fibrinolíticos
Vasculopatías
Vasculitis sistémicas
Vasculitis aislada del sistema nervoso central
Otras: sarcoidosis, Behçet, Moyamoya, disección arterial, vasculitis infecciosas, aneurismas infecciosos por endocarditis
Situaciones de cambio do flujo cerebral
Tras intervención por cardiopatía congénita / trasplante cardíaco
Tras endarterectomía carotídea o angioplastia
Otras
Alcohol. Hemorragia postraumática retardada. Migraña. Trombosis venosa cerebral.

Adaptada de Martí-Vilalta JL²⁵

Las primarias son las más frecuentes y se deben a la rotura de un vaso cerebral cuya pared se ha debilitado por procesos degenerativos habitualmente secundarios a hipertensión arterial o a una angiopatía amiloide. En cambio, las secundarias se deben a la rotura de vasos congénitamente anormales, neoformados o con inflamación en su pared o por alteraciones del sistema de coagulación. Será objeto de nuestro estudio las HIC primarias.

Otra forma de clasificar las HIC es por su localización en función de su relación con el tentorio (Fig. 1). Así, las HIC pueden clasificarse en infratentoriales o supratentoriales, las cuales a su vez pueden dividirse en lobulares (cuando afectan predominantemente la sustancia blanca subcortical de los lóbulos cerebrales) o profundas (limitadas en ganglios basales o tálamo).

Figura 1. Localizaciones habituales de la HIC



Localizaciones Supratentoriales:

supratentorial lobular (**A**), supratentorial profunda (**B**: ganglios basales; **C**: tálamo)

Localizaciones Infratentoriales:

protuberancia (**D**) y cerebelo (**E**).

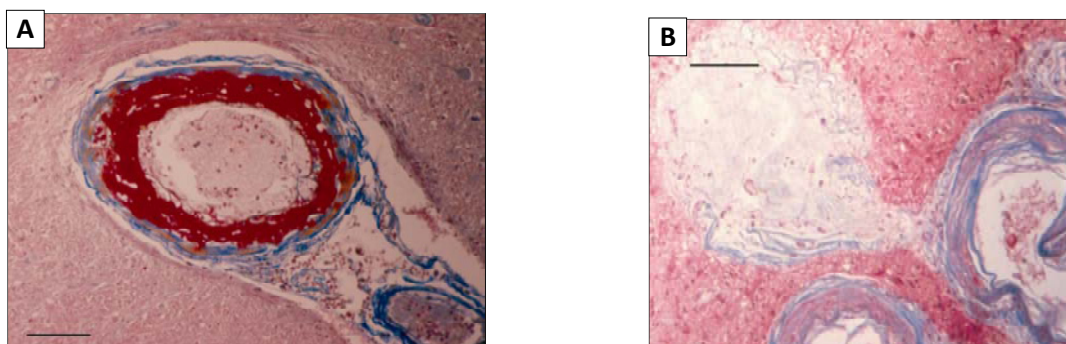
1.4.1. Hipertensión arterial

La HTA representa el factor de riesgo más importante, con un riesgo relativo de aproximadamente 45, particularmente en personas menores de 55 años y fumadores. La HIC por HTA se puede originar por dos mecanismos:

- ruptura de pequeñas arterias perforantes lesionadas por la HTA crónica.
- alteraciones agudas en la presión arterial en arteriolas y capilares sanos no acostumbrados a estos cambios circulatorios.⁹

La HTA crónica provoca cambios histológicos como la lipohialinosis, necrosis fibrinoide, degeneración de la media y microaneurismas de Charcot-Bouchard (Fig. 2).²⁶ Afecta principalmente las porciones medias o distales de las arterias perforantes o sus bifurcaciones. Por ello las localizaciones más frecuentes de las hemorragias hipertensivas son el putamen, el tálamo, la protuberancia, el cerebelo y la sustancia blanca subcortical, aunque la HTA también puede provocar hemorragias lobulares.²⁷

Figura 2. Muestras de cerebro de sujetos hipertensos



A. Necrosis fibrinoide: material fibrinoide, teñido de rojo, en la pared arteriolar debido a la insudación de proteínas plasmáticas incluyendo la fibrina (azocarmine, escala: 100 micrómetros).

B. Microaneurisma sacular anclado a su arteriola: los restos ondulados de la elástica se tiñen de azul (azocarmine, escala: 100 micrómetros).

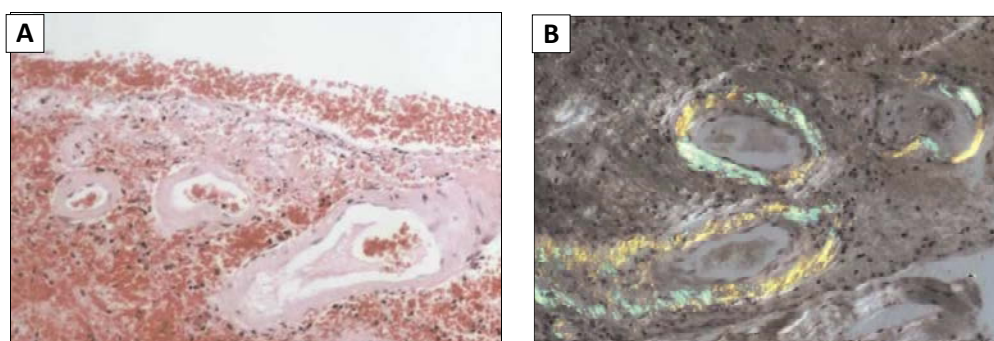
Tomada de Rosenblum²⁸

Se ha demostrado que las elevaciones agudas de la PA pueden causar HIC en ausencia de vasculopatía crónica y también la HTA puede favorecer el sangrado por lesiones preexistentes.⁹

1.4.2. Angiopatía amiloide cerebral

La ACC o angiopatía congófila se debe a un depósito de beta-amiloide en los vasos cerebrales (Fig. 3), que afecta las paredes de las arterias de mediano y pequeño calibre, así como las venas, con preferencia por los vasos corticales y leptomeníngeos. Por ello, las HIC en relación a AAC son típicamente de localización lobular.

Figura 3. Muestras de cerebro de sujetos con HIC en relación con AAC



A. Los vasos afectados por AAC muestran el depósito de material eosinofílico en su pared (hematoxilina-eosina, x100).

B. Tras tinción con rojo congo, el material amiloide de la pared vascular muestra birrefringencia bajo luz polarizada (rojo congo, x100).

Tomada de Qureshi et al²⁰

Es característico el aumento de su incidencia a medida que avanza la edad (es la causa más común de HIC no hipertensiva en mayores de 60 años),²⁹ la tendencia a la recurrencia (asociada a los alelos E2 y E4 del gen de la apolipoproteína E),¹⁹ la tendencia

a la multiplicidad y la existencia de deterioro cognitivo previo.

Mediante las secuencias eco-gradiente de resonancia magnética se pueden observar microhemorragias antiguas que apoyan el diagnóstico (Fig. 4).

Figura 4. Microsangrados: imagen por resonancia magnética

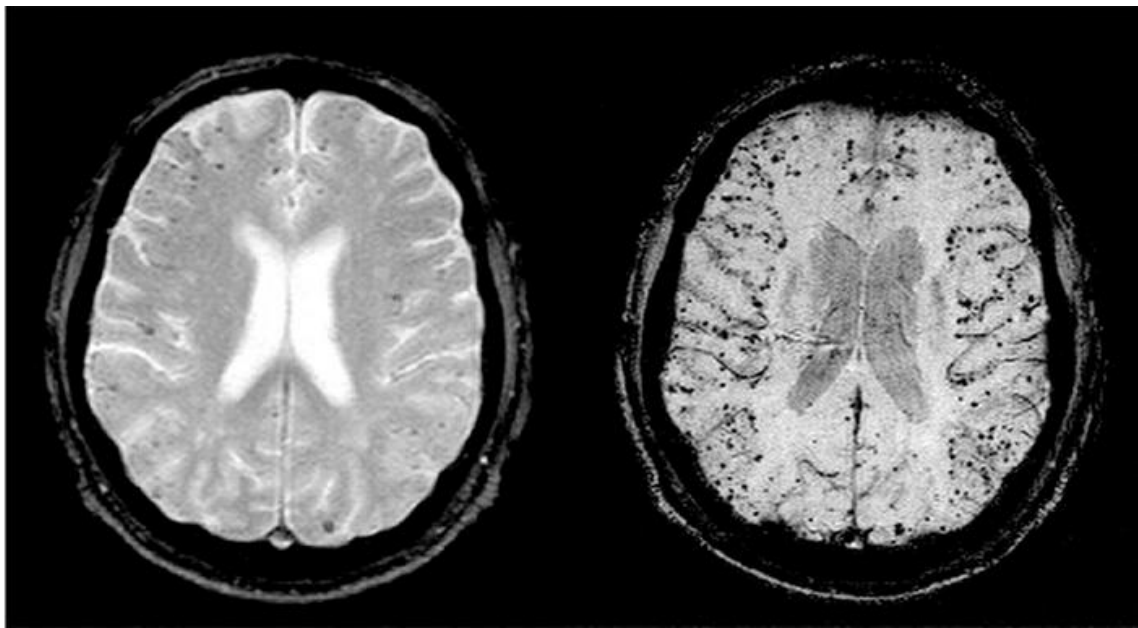


Imagen por resonancia magnética con secuencias de eco-gradiente que muestra microsangrados corticales compatibles con angiopatía amiloide cerebral

Los criterios diagnósticos para el diagnóstico de HIC en relación a AAC se detallan en la Tabla 2.³⁰

Tabla 2. Criterios Boston para el diagnóstico de HIC en relación a AAC.**AAC Definida.** Examen completo postmortem muestra:

HIC lobular, cortical o subcortical

AAC severa con vasculopatía

Ausencia de otro diagnóstico

AAC Probable con soporte patológico. Datos clínicos y tejido patológico muestran:

HIC lobular, cortical o subcortical

Algún grado de AAC en el tejido

Ausencia de otro diagnóstico

AAC Probable. Datos clínicos y TC o RM muestran:

Múltiples HIC restringidas a regiones lobulares, corticales o subcorticales

Edad ≥ 55 años

Ausencia de otra causa de hemorragia*

AAC Posible. Datos clínicos y TC o RM muestran:

Una única HIC lobular, cortical o subcortical

Edad ≥ 55 años

Ausencia de otra causa de hemorragia*

***Otras causas de HIC:** traumatismo craneal, infarto cerebral, neoplasia intracraneal, malformación vascular, vasculitis, anticoagulación oral con INR >3 , discrasia sanguínea o coagulopatía.

Adaptada de Knudsen et al.³⁰

Aunque existen varias formas familiares de AAC, que se heredan de forma autosómico dominante y presentan diferentes mutaciones en el gen de la proteína precursora de la beta amiloide, la forma más común es la esporádica.

1.4.3. Principales causas secundarias

Las malformaciones vasculares causan hasta el 5% de las HIC. Han de sospecharse en pacientes jóvenes con HIC no hipertensiva. Tienden a ser asintomáticas

en la juventud y pueden presentarse como HIC, epilepsia o cefalea. Se dividen en malformaciones arterio-venosas (MAV), angiomas cavernosos, angiomas venosos y telenangiectasias capilares. Las MAVs son ovillos vasculares formados por arterias y venas anormales, conectadas por fístulas, sin lecho capilar y con capa muscular deficiente. Las MAVs no operadas tienen un riesgo de resangrado del 2 al 4% por año y puede llegar al 18% en el primer año.³¹ Los angiomas cavernosos no se detectan en la angiografía, pero sí en la RM cerebral. Son típicamente más pequeños, pueden ser múltiples y existir predisposición familiar. Su riesgo anual de sangrado es 4.5%.³² Los angiomas venosos son habitualmente hallazgos casuales, con un riesgo anual de sangrado bajo (0-15%).³³

Los aneurismas cerebrales provocan hemorragias subaracnoideas y con menor frecuencia HIC. Su importancia radica en el alto riesgo de hemorragia recurrente que llega al 50% en los primeros seis meses.³⁴ Su diagnóstico se realiza mediante angiografía convencional.

Los tumores cerebrales constituyen una causa infrecuente de HIC y habitualmente son sugeridos por datos clínicos o radiológicos atípicos.³⁵ Los tumores primarios que más sangran son los malignos, de ellos los gliomas. Los tumores que más metastatizan en el cerebro son, por orden de frecuencia, el melanoma, el de pulmón, el de riñón y el de mama. Debido a la frecuencia relativa de cada uno de ellos, el carcinoma broncogénico es el tumor primario que con más frecuencia causa HIC, seguido del melanoma, el de mama, el coriocarcinoma y el hipernefroma.

Los anticoagulantes y antiagregantes aumentan el riesgo de HIC, sobre todo en personas ancianas, con HTA, leucoaraiosis, infarto cerebral y en función del grado de anticoagulación. El aumento del uso de agentes fibrinolíticos en enfermedades como el infarto agudo de miocardio y el ictus agudo ha aumentado la prevalencia de HIC.

En menores de 35 años, las drogas con efectos simpaticomiméticos son una causa en aumento de HIC por el ascenso rápido de la PA, lesiones arteriales,

endocarditis y coagulopatías. Entre ellas, se incluyen drogas estimulantes (anfetaminas, cocaína, heroína, crack) y fármacos simpaticomiméticos (efedrina, fenilpropanolamina). El alcohol provoca HIC por diferentes mecanismos descritos anteriormente.

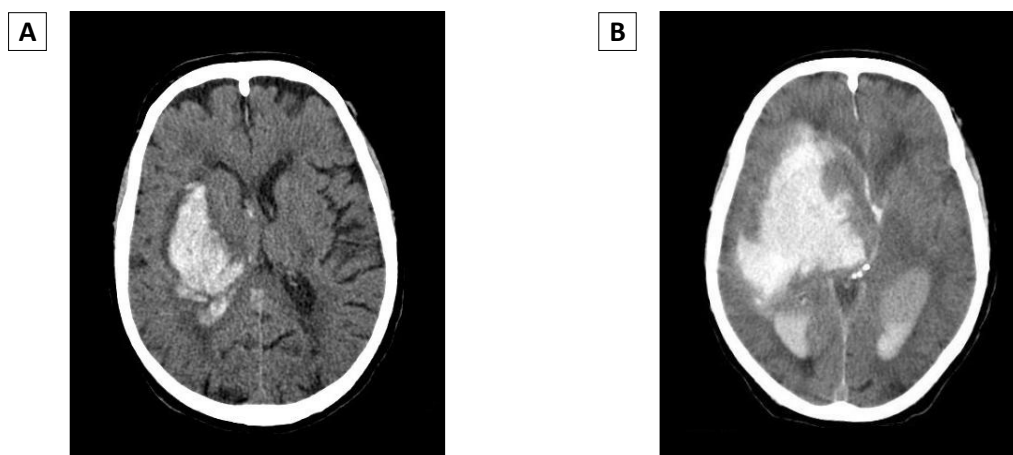
1.5. FISIOPATOLOGÍA

Una vez producida la rotura arterial, la hemorragia se propaga disecando planos de tejido nervioso, pudiendo dejar nidos de tejido intacto dentro y alrededor del hematoma.³⁶ Los hematomas profundos, principalmente los talámicos y los de mayor tamaño, asocian frecuentemente extensión intraventricular, mientras que los lobulares pueden presentar extensión subaracnoidea.

Tras la rotura inicial de una arteria cerebral se producen dos importantes eventos: el crecimiento del hematoma y la hipodensidad perihematoma.

1.5.1. Crecimiento del hematoma

La HIC es una lesión dinámica que crece con el tiempo (Fig. 5)³⁷⁻³⁹ debido a un sangrado continuo de la fuente primaria y la alteración mecánica de los vasos circundantes.²⁰ El crecimiento del hematoma ocurre durante las primeras 24 horas, principalmente durante las primeras 6 horas de una HIC.^{37-38,40-41} Además, se ha demostrado un crecimiento precoz del hematoma tan solo una hora después de la tomografía computarizada (TC) craneal basal realizada durante las primeras horas tras una HIC.³⁹

Figura 5. Crecimiento del hematoma

Paciente con un volumen basal de HIC de 44'6 mL a las 3 horas de evolución (A), que presenta un crecimiento del hematoma con un volumen de 122'3 mL a las 24 horas del inicio (B).

Diferentes puntos de corte han sido utilizados anteriormente para definir un crecimiento del hematoma significativo. Pese a que el punto de corte más utilizado fue el de un aumento relativo de volumen mayor al 33%,³⁹ en las HIC más grandes un incremento de volumen absoluto reflejaría mejor un crecimiento significativo del hematoma. Por ello, y en base a la demostración de una peor evolución clínica con un aumento de volumen de sólo 5'8 mL en aquellos pacientes con HIC no tratados con factor VIIa recombinante en el grupo tratado con la dosis mayor,⁴² recientes trabajos han optado por utilizar, además de un incremento relativo de volumen, un incremento absoluto de 6 mL como criterio para determinar un crecimiento del hematoma significativo.^{17,43-46}

La frecuencia de crecimiento del hematoma en pacientes diagnosticados en las primeras 6 horas tras el inicio de los síntomas utilizando la combinación de un crecimiento relativo del 33% con un crecimiento absoluto de 6 mL se sitúa en torno a un 33% a las 24 horas.^{17,44-45}

Diferentes factores se han relacionado con el crecimiento del hematoma,⁴⁷ entre los que se destacan:

- a) Tiempo de evolución: Puesto que la HIC crece a lo largo del tiempo y el crecimiento del hematoma ocurre mayoritariamente durante las primeras horas tras la HIC,³⁷⁻⁴¹ cuanto más precozmente se realice la TC basal más probabilidad habrá de que se detecte el crecimiento del hematoma.^{37-39,41,48}
- b) Afectación neurológica: La afectación del nivel de conciencia puede estar representando múltiples factores, incluyendo el volumen basal de la HIC y el propio crecimiento del hematoma.⁴¹
- c) Presión arterial: Aunque las cifras elevadas de PA en la fase aguda de la HIC pueden contribuir teóricamente a la expansión hidrostática del hematoma y al resangrado, una asociación clara entre la PA y el riesgo de crecimiento del hematoma no ha sido demostrada. Así, mientras que en unos estudios se ha objetivado un aumento del riesgo de crecimiento del hematoma con cifras mayores de PA,^{40,49} en otros no se ha objetivado esta relación.⁵⁰⁻⁵¹ Sin embargo, en la mayoría de estos estudios se realizaron sólo unas pocas determinaciones de PA durante las primeras horas tras la HIC, sin evaluar así mismo otras variables como la variabilidad de la PA. Por otra parte, el ensayo INTERACT (INTensive blood pressure Reduction in Acute Cerebral haemorrhage Trial) mostró una tendencia a disminuir el crecimiento del hematoma relativo y absoluto a las 24 horas en aquellos pacientes que recibieron un tratamiento intensivo de reducción de la PA, apuntando así a una relación entre la PA y el crecimiento del hematoma.⁵²
- d) Parámetros de laboratorio, función hepática y medicación previa: Se ha relacionado con un mayor riesgo de crecimiento del hematoma los niveles séricos de glucosa, colesterol y creatinina, la alteración de la función hepática, el recuento y la función plaquetaria y diferentes parámetros de la coagulación.¹⁷ También la toma de medicación previamente a la HIC como antiagregantes o anticoagulantes han sido descritos como factores asociados al crecimiento del hematoma.
- e) Parámetros radiológicos: Se han relacionado con el crecimiento del hematoma el volumen basal de la HIC, la forma y densidad del hematoma en la TC craneal, y la presencia del *spot sign* en la angiografía por TC (angioTC) craneal, entre otros.

- Cuanto mayor es el volumen basal de la HIC, mayor es el riesgo de crecimiento del hematoma. Así, mientras volúmenes >25 mL se han asociado con un mayor riesgo de crecimiento del hematoma,⁴⁰ es menos probable que se produzca crecimiento en hematomas <10 mL,^{41,48,53-55} particularmente en aquellos menores a 3 mL.⁵⁴⁻⁵⁵ Sin embargo, el impacto del volumen basal del hematoma en el crecimiento del hematoma puede variar ampliamente dependiendo del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la realización de la TC craneal basal debido al crecimiento del hematoma previo a la realización del mismo. Así, el ajuste del volumen basal del hematoma con el tiempo desde el inicio de los síntomas, el llamado crecimiento ultraprecoz del hematoma, mejora la capacidad predictora del volumen basal tanto para el crecimiento del hematoma como para la evolución clínica.^{44,56-57}
- Tanto una forma más irregular^{37,41} como una densidad más heterogénea⁵³ de la HIC en la TC craneal inicial se han relacionado con un mayor riesgo de crecimiento del hematoma en la TC craneal de control.⁵⁸ De forma similar, otros marcadores de densidad heterogénea como el *swirl sign*⁵⁹ o el *blend sign*⁶⁰ se han asociado con un mayor riesgo de crecimiento del hematoma.
- El *spot sign* es un foco de realce de contraste dentro de la HIC visible en las imágenes fuente del angioTC craneal.^{43,61} Es marcador indirecto de hemorragia activa^{57,62} validado como predictor de crecimiento del hematoma en el estudio multicéntrico PREDICT (PRedicting hEmatoma growth anD outcome in Intracerebral hemorrhage using contrast bolus CT).⁴⁵ La baja sensibilidad del *spot sign* objetivada inicialmente en los estudios realizados con angioTC de una fase⁶³ ha sido superada recientemente mediante la evaluación con angioTC multifase.⁴⁸

1.5.2. Hipodensidad perihematoma

Tras el sangrado intracerebral se produce la formación de una hipodensidad a su alrededor en la TC craneal caracterizada por edema, apoptosis, necrosis y presencia de

células inflamatorias.⁶⁴ La formación del edema perihematoma se inicia durante las primeras 3 horas del inicio de los síntomas,⁶⁵ alcanza un 75% de su volumen máximo en las primeras 24 horas,⁶⁶ con un pico alrededor del 5º o 6º día, manteniéndose hasta el día 14 y disminuyendo posteriormente.⁶⁷

En cuanto a la relación de la hipodensidad perihematoma con la evolución clínica, mientras que el crecimiento de esa hipodensidad se ha asociado de forma consistente con una peor evolución clínica,⁶⁸⁻⁷² la hipodensidad objetivada en la TC craneal inicial realizada en las primeras horas está relacionada con el volumen inicial del hematoma y no parece tener impacto en la evolución clínica por sí misma.⁷³

1.6. CLÍNICA

La HIC se presenta habitualmente como un déficit neurológico focal súbito que progresa rápidamente en minutos u horas. La localización de la HIC determina las manifestaciones clínicas. Tras la instauración de la focalidad, pueden aparecer otros síntomas asociados con el aumento del tamaño de la hemorragia como cefalea, vómitos o disminución del nivel de consciencia.

La cefalea se considera un signo característico, aunque no está presente en el 50% de los pacientes. Se debe a la distorsión de las meninges y vasos piales que contienen terminaciones álgicas.

El vómito está presente hasta en el 50% de los pacientes debido al aumento de presión intracraneal (PIC). Las crisis epilépticas son menos frecuentes (6-7%) y son típicas de las lesiones lobulares,⁷⁴ mientras que si existe extensión intraventricular se puede detectar rigidez de nuca.

La disminución del nivel de consciencia se presenta hasta en el 50% de los pacientes secundaria a hipertensión intracraneal, afectación de la sustancia reticular del tronco cerebral o al desplazamiento de la línea media.

La HTA puede ocurrir en el 90% de los pacientes con HIC, estando descrito que hasta el 75% de ellos presenta una PA sistólica >140 mmHg.⁷⁵

Debemos destacar que hasta un tercio de los pacientes presentan un deterioro neurológico progresivo. En el caso del deterioro neurológico ser precoz, se suele debe al aumento del volumen del hematoma y la hipertensión intracraneal, mientras que en el caso del deterioro neurológico subagudo se puede relacionar con el crecimiento del edema perihematoma.⁷⁶

1.7. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la HIC debe incluir una historia clínica detallada, una exploración física y técnicas complementares, tanto de laboratorio como de neuroimagen.

Se debe averiguar antecedentes personales (HTA, traumatismo), el consumo de tóxicos y fármacos, enfermedades previas tanto sistémicas (tumores, vasculitis, enfermedades hematológicas) como neurológicas (epilepsia, estado neuropsicológico previo) y la historia familiar de enfermedades neurológicas (que incluya antecedentes de malformaciones arteriales o aneurismas intracraneales).

En la exploración física se debe incluir una exploración neurológica y general completa que incluya el estado hemodinámico y respiratorio. La exploración del fondo de ojo también puede ser de utilidad.

Las exploraciones complementarias incluyen pruebas de laboratorio (hemograma, bioquímica, coagulación y despistaje de tóxicos), radiografía de tórax y electrocardiograma. Entre los exámenes de neuroimagen destaca la TC craneal, la ecografía transcraneal, la RM cerebral, la angioTC craneal y la angiografía cerebral convencional. La realización de estas exploraciones debe valorarse de forma individualizada.

1.7.1. Tomografía computarizada craneal

La TC craneal continúa siendo el método de elección para el diagnóstico de la HIC aguda.⁸ Permite diagnosticar la HIC (Fig. 6), identificar su localización, calcular el volumen del hematoma y la hipodensidad perihematoma, aporta información sobre el efecto de masa que ejerce la HIC, la extensión intraventricular o subaracnoidea y en algunos casos nos ayuda en el diagnóstico etiológico.

Figura 6. HIC por TC craneal



La HIC aparece en fase aguda como una colección hiperdensa en la TC craneal. En la imagen, HIC putaminal izquierda de 125 minutos de evolución.

Dependiendo de la arteria donde se produzca la rotura se localizará la HIC. Las localizaciones más frecuentes son los lóbulos cerebrales (ramas penetrantes corticales de las arterias cerebrales anteriores, medias y posteriores), los ganglios basales (ramas lentículo-estriadas ascendentes de la arteria cerebral media), el tálamo (ramas tálamo-geniculadas ascendentes de la arteria cerebral posterior), la protuberancia (ramas paramedianas de la arteria basilar) y el cerebelo (ramas penetrantes de las arterias cerebelosas postero-inferiores, antero-inferiores o superiores).²⁰

La TC craneal permite el cálculo del volumen de la HIC aguda rápidamente mediante la fórmula validada $ABC/2$.⁷⁷ Para ello, se identifica el corte de la TC craneal donde se observa el área hemorrágica de mayor tamaño: A es el mayor diámetro de esta área y B el mayor diámetro perpendicular a A en este mismo corte; C se calcula en función del número de cortes en los cuales se visualiza la lesión; el producto de estos factores dividido entre 2 nos da el volumen del hematoma.

La TC también puede, en algunos casos, ayudar al diagnóstico etiológico: las HIC profundas son más frecuentemente de etiología hipertensivas. En cambio, en las HIC a nivel de la cabeza del núcleo caudado deberíamos descartar una MAV o aneurisma de la arteria comunicante anterior. La localización en la cisura de Silvio, cisura cuadrigeminal o cisura interhemisférica sugieren la ruptura de aneurisma de la arteria cerebral media, basilar y anterior, respectivamente.

1.7.2. Ecografía transcraneal

La ecografía transcraneal en modo B permite identificar la HIC en su fase inicial (1-5 días) como una imagen hiperecogénica con una densidad similar a los plexos coroideos y a la hoz del cerebro.⁷⁸⁻⁷⁹ Es una técnica que proporciona una imagen bidimensional del parénquima encefálico que permite evaluar la localización y el volumen de la HIC, la presencia de extensión intraventricular y de desplazamiento de la línea media, y monitorizar el crecimiento del hematoma.⁸⁰⁻⁸³

Sin embargo, a partir del quinto día la ecogenicidad de la HIC comienza a disminuir y sus márgenes a desdibujarse.⁸⁰ Además, la HIC puede no ser visualizada en pacientes con una ventana acústica inadecuada así como en aquellos con HIC pequeñas o de localización infratentorial o muy superficial.^{80,82}

Tiene como ventajas ser una técnica no invasiva que se puede realizar a la cabecera del paciente, facilitando la monitorización del crecimiento del hematoma en la

fase aguda.⁸²⁻⁸³ Por ello, es una técnica que puede aportar información útil y en tiempo real complementaria a la ofrecida por la TC craneal.

1.7.3. Resonancia magnética cerebral

La RM cerebral permite el diagnóstico de la HIC aguda de forma fiable y rápida desde las primeras horas de la HIC en comparación con la TC.⁸⁴⁻⁸⁶ Mientras que las secuencias T2 y T2* tienen especial interés en la HIC de menos de 3 horas de evolución, las secuencias eco-gradiente permiten identificar sangrados antiguos⁸⁵⁻⁸⁶. Por otra parte, mediante la realización de angiografía por RM se pueden detectar lesiones subyacentes (malformaciones, trombosis de senos venosos) con la especial ventaja de poder ser utilizada en pacientes con contraindicación para angioTC (alergia a contraste iodados).

1.7.4. Angiografía por tomografía computarizada craneal

La angioTC craneal es una técnica fácilmente accesible que proporciona una valoración rápida y no invasiva de la vascularización cerebral. Por ello, se ha extendido su uso para la valoración urgente de la patología vascular estructural cerebral, pudiendo identificar causas secundarias de HIC como malformaciones arteriovenosas o aneurismas.⁸⁷

Por otra parte, además de su utilidad para descartar causas secundarias de HIC, la angioTC craneal es capaz de detectar pacientes con un riesgo aumentado de crecimiento del hematoma. Así aquellos pacientes que presentan el llamado *spot sign* en la angioTC craneal (Fig. 7) presentan mayor riesgo de crecimiento del hematoma.^{43,45,61}

Otras técnicas están siendo evaluadas en la actualidad para la valoración de diferentes formas de *spot sign*, incluyendo el angioTC multifase,⁴⁸ la angioTC retrasado o TC post-contraste,^{43,88-95} la TC perfusión⁹⁶⁻⁹⁷ y la angioTC dinámica.^{62,98}

Figura 7. *Spot sign* en angioTC craneal



El *spot sign* aparece en las imágenes fuente de la angioTC craneal como un foco de realce de contraste en el seno de la HIC. En la imagen, HIC talámica derecha de 129 minutos de evolución en la que se objetiva la presencia de un *spot sign* en la periferia (flecha).

1.7.5. Angiografía cerebral convencional

Pese a la posibilidad de realizar una valoración angiográfica mediante angioTC o angiografía por RM, la angiografía cerebral convencional continúa siendo la técnica diagnóstica de elección ante la sospecha de patología vascular estructural subyacente a una HIC.⁸ No obstante, no está exenta de posibles complicaciones, por lo que su indicación debe establecerse en función del riesgo/beneficio y de forma individualizada.

Varios trabajos han estudiado la rentabilidad diagnóstica de la angiografía cerebral convencional en base a datos clínicos o radiológicos en pacientes con HIC espontánea (no traumática). Así, en un estudio que incluyó hemorragias intracerebrales e intraventriculares se objetivó que, en base a hallazgos de la TC craneal basal (sangre subaracnoidea o intraventricular, calcificaciones intracraneales, estructuras vasculares prominentes o determinada localización de la HIC como perisilviana), la angiografía era positiva hasta en un 84'2% de los casos, frente a un 23'8% de los casos en que no existía

ninguno de estos hallazgos.⁹⁹ Tomando no sólo parámetros radiológicos, otro estudio que incluía hemorragias intracerebrales, intraventriculares y subdurales objetivó que, mientras que la angiografía era positiva en el 34'5% del total de la muestra, ascendía a un 44'6% en pacientes no hipertensos (frente al 8'6% en hipertensos), a un 48'9% en HIC de localización lobular (frente al 23'3% en no lobulares), y a un 50'5% en sujetos menores de 46 años (frente al 17'8% en mayores de 45 años), llegando a un 65% en pacientes menores de 46 años no hipertensos con HIC lobular.¹⁰⁰

Por tanto, la angiografía cerebral convencional ha de considerarse en aquellos pacientes en los que exista alta sospecha clínica o radiológica de una anomalía vascular subyacente.⁸

1.8. TRATAMIENTO

A pesar de la elevada mortalidad y morbilidad asociadas a la HIC, ningún tratamiento médico o quirúrgico ha demostrado ser claramente eficaz de forma general en la HIC.⁸ La asistencia terapéutica en la HIC incluye tres aspectos principales:

- Medidas generales
- Tratamiento médico
- Tratamiento quirúrgico

1.8.1. Medidas generales

Los cuidados en una Unidad de Ictus reducen la mortalidad e incrementan la probabilidad de un pronóstico funcional favorable tras una HIC,¹⁰¹⁻¹⁰² por lo que todo paciente con una HIC debería ser tratado en una Unidad de Ictus, o bien en una Unidad de Cuidados Intensivos si fuera necesario.¹⁰³

Entre las medidas generales se incluyen la monitorización de funciones vitales y de la situación neurológica, el mantenimiento de la homeostasis, y la prevención y tratamiento de complicaciones.

a) Monitorización de funciones vitales y del estado neurológico

Las medidas irán encaminadas a garantizar el estado cardiocirculatorio y la función respiratoria. Deben monitorizarse de manera continua o regular funciones vitales como la oxigenación, la PA, la frecuencia cardíaca y la temperatura. Para la monitorización del estado neurológico de los pacientes con HIC se deben utilizar escalas neurológicas validadas, como la escala de ictus del *National Institutes of Health* (NIHSS)¹⁰⁴⁻¹⁰⁵ o la escala de coma de Glasgow.¹⁰⁶ En general, en pacientes con una puntuación en la escala de coma de Glasgow menor a 8, está indicada la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica.⁷⁴

b) Mantenimiento de la homeostasis

Se basará en el control de los gases sanguíneos, la PA, la glucemia y la temperatura, ya que pueden influir negativamente en la evolución de la HIC.⁷⁴

Es necesaria una adecuada oxigenación en pacientes con disminución de la presión parcial de oxígeno en sangre arterial mediante la administración de oxígeno por vía nasal o mediante respiración asistida si fuera necesario. Se evita así la hipoxemia que conlleva un aumento del flujo sanguíneo cerebral y por tanto de la PIC.

La PA elevada se ha relacionado con el crecimiento del hematoma^{40,49} y con una mala evolución tras una HIC.¹⁰⁷ Por ello, las guías de la *American Heart Association* (AHA) recomiendan mantener la PA bajo unos determinados umbrales, en el momento del diseño de la presente tesis doctoral, PA sistólica por debajo de 180 mmHg y PA media por debajo de 130 mmHg en la fase aguda con fármacos antihipertensivos endovenosos de vida media corta.¹⁰⁸

Se desconoce cuáles son los niveles óptimos de glucemia en la HIC aguda, pero se sabe que los niveles de glucemia elevados tras una HIC se relacionan con un peor pronóstico en pacientes con o sin diabetes previa.¹⁰⁹⁻¹¹⁰ Por lo tanto, actualmente se recomienda mantener la normogluccemia evitando tanto la hipogluccemia como la hipergluccemia.⁸

La duración de la fiebre se relaciona con una peor evolución tras una HIC,¹¹¹ por lo que requiere, además del tratamiento etiológico de la misma, tratamiento sintomático con fármacos antipiréticos.

c) Prevención y tratamiento de complicaciones

Las complicaciones deben ser correctamente prevenidas y tratadas ya que son una de las principales causas de mortalidad en la HIC aguda. Entre ellas, destacan las crisis epilépticas, la trombosis venosa profunda, la neumonía y la hipertensión intracraneal.

La frecuencia de crisis epilépticas puede ascender hasta un 16% de los pacientes con HIC supratentorial aguda, sobre todo en las primeras 24 horas.¹¹²⁻¹¹³ Se presentan sobre todo en HIC lobulares.¹¹²⁻¹¹⁴ En cambio, no se relacionan con un peor pronóstico¹¹³⁻¹¹⁶ ni el estatus epiléptico con una mayor mortalidad.¹¹⁷ Por ello, se recomienda tratar las crisis epilépticas manifiestas clínicamente, no estando recomendado utilizar fármacos antiepilépticos de forma preventiva ya que se pueden asociar con una peor evolución clínica.^{8,118-120}

Los pacientes con HIC tienen un riesgo aumentado de trombosis venosa profunda.¹²¹ Sin embargo, se desconoce cuál es el mejor tratamiento en la prevención de la misma. El estudio CLOTS3, que incluyó 2896 pacientes de los cuales 376 presentaban HIC, concluyó que la compresión neumática intermitente, iniciada tras la admisión hospitalaria, reduce la aparición de trombosis venosa profunda proximal, con un efecto particularmente beneficioso en los pacientes con HIC.¹²² Las dosis bajas de heparina

subcutánea no han demostrado disminuir el riesgo de trombosis venosa profunda en pacientes con HIC aguda.¹²³⁻¹²⁴ Por ello, en pacientes con HIC se recomienda la utilización de compresión neumática intermitente a su llegada al hospital y considerar el inicio de heparina de bajo peso molecular subcutánea a partir del segundo día desde el inicio de la HIC tras haberse documentado que ha cedido la hemorragia.⁸ Por otra parte, en pacientes que han desarrollado una trombosis venosa profunda o una embolia pulmonar se puede considerar la colocación de un filtro de vena cava inferior o la anticoagulación sistémica, dependiendo del tiempo desde el inicio de la HIC, estabilidad de la HIC, causa de la HIC y estado clínico del paciente.⁸

La disfagia y la broncoaspiración son los principales factores de riesgo para el desarrollo de una neumonía. Un test de disfagia debe ser realizado en todos los pacientes antes de introducir la alimentación oral con la finalidad de reducir el riesgo de neumonía.⁸

La hipertensión intracraneal se define por valores de PIC iguales o mayores a 20 mmHg durante más de 5 minutos. El objetivo es mantener la PIC por debajo de 20 mmHg para asegurar una presión de perfusión cerebral entre 50 y 70 mmHg para mantener la autoregulación cerebral.^{8,125} Se recomienda tanto la monitorización invasiva de la PIC con dispositivos intraventriculares o intraparenquimatosos como el tratamiento de la misma en aquellos pacientes con una puntuación en la escala de coma de Glasgow menor o igual a 8, herniación transtentorial o hemorragia intraventricular y/o hidrocefalia significativas.⁸ Además de medidas generales (elevación de la cabecera de la cama a 30°, evitar aumentos de la presión intratorácica, control de la agitación psicomotora y de la hipertermia), la osmotherapia con manitol o suero salino hipertónico puede utilizarse para control de la PIC. Pueden ser útiles también el coma barbitúrico o la hipotermia, aunque el tratamiento de la hipertensión intracraneal debe dirigirse a la causa subyacente, especialmente si es debido al efecto masa del hematoma o a la hidrocefalia.⁸

1.8.2. Tratamiento médico

Limitar el crecimiento del hematoma es uno de los principales objetivos de las terapias emergentes en la HIC⁸ ya que es un predictor independiente de deterioro neurológico precoz, mortalidad y discapacidad en pacientes con HIC.¹²⁶⁻¹²⁷ Por ello actualmente las dos dianas terapéuticas principales son los tratamientos hemostáticos y el control de la PA.

a) Tratamientos hemostáticos

El factor VII recombinante activado (rFVIIa) promueve la hemostasia en pacientes hemofílicos con anticuerpos contra los factores VIII y IX y también en pacientes sin coagulopatía. En un ensayo clínico en fase 2b, aleatorizado placebo-control, mostró que el rFVIIa administrado dentro de las primeras 4 horas tras el inicio de la HIC limitaba el crecimiento del hematoma y mejoraba la evolución clínica en comparación con el placebo, pese a un incremento en la frecuencia de fenómenos tromboembólicos arteriales.⁴² Sin embargo, y en contraste con este estudio, el ensayo en fase 3 denominado FAST (*Factor seven for Acute hemorrhagic Stroke Trial*) no demostró diferencias en la evolución de los pacientes.¹²⁸ Aunque el ensayo FAST confirmó el efecto del rFVIIa para limitar el crecimiento del hematoma en comparación con placebo, su administración no mejoró ni la mortalidad ni la discapacidad severa tras la HIC. Además, los fenómenos tromboembólicos fueron más frecuentes en el grupo tratado con dosis mayores de rFVIIa que en el grupo tratado con dosis menores y que en el grupo tratado con placebo. Con el objetivo de conocer si el rFVIIa puede beneficiar un subgrupo concreto de pacientes con HIC, especialmente en aquellos con un mayor riesgo de crecimiento del hematoma, como son los que presentan el *spot sign* (un indicador de hemorragia activa y es un potente predictor de crecimiento del hematoma),^{43,45,61} se desarrollaron estudios para investigar el efecto del rFVIIa en pacientes con *spot sign*, como el SPOTLIGHT (*spot sign selection of intracerebral hemorrhage to guide hemostatic therapy*) y el SPOT-IT (*spot sign for predicting and treating ICH growth*). En ambos, los

pacientes con presencia de *spot sign* fueron tratados con rFVIIa o placebo, y sus resultados están pendientes de publicación. Actualmente no se recomienda el tratamiento con rFVIIa en pacientes con HIC.⁸

En el subgrupo de paciente en los que la HIC se asocia a la toma de anticoagulantes orales, clásicamente se recomendaban las perfusiones endovenosas de vitamina K y de plasma fresco congelado para pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Ambas tardan varias horas en corregir el INR, por lo que han surgido como tratamientos potenciales los concentrados de complejo protrombínico, que contienen factores II, VII, IX y X, los cuales se administran rápidamente, contienen concentraciones de factores de la coagulación altas en volúmenes pequeños (en contraste con el plasma fresco congelado), y normalizan el INR rápidamente (en minutos) en pacientes con anticoagulación oral, con un riesgo relativamente bajo de complicaciones tromboembólicas. Recientemente ha sido publicado el estudio INCH, en el que se comparaba el tratamiento con plasma fresco congelado frente al complejo protrombínico concentrado en pacientes con HIC relacionadas con antagonistas de la vitamina K.¹²⁹ En este estudio se objetivó que el complejo protrombínico concentrado parece ser superior al plasma fresco congelado en la normalización del INR y esta normalización más rápida parece estar asociada a una menor expansión de la HIC. Por tanto, en pacientes con HIC asociada a la toma de anticoagulantes orales, actualmente, el tratamiento más aceptado son los concentrados de complejo protrombínico (para normalizar el INR rápidamente) junto con suplementos de vitamina K endovenosa (para mantener la reversión de la anticoagulación durante días).⁸

Respecto a los anticoagulantes orales directos, parecen asociarse a un riesgo menor de HIC que los antagonistas de la vitamina K,⁸ aunque debido a los pocos años de uso la experiencia en la reversión es limitada. Debemos individualizar cada caso, evaluar el tiempo parcial de tromboplastina activado y el tiempo de protrombina y consultar al Hematólogo si se considera necesario.⁸ De los agentes disponibles, actualmente sólo el

dabigatrán, agente inhibidor directo de la trombina, dispone de un antídoto específico, el idarucizumab, que es un fragmento de anticuerpo humanizado con una elevada afinidad para el dabigatrán, de administración endovenosa y un inicio rápido de acción.¹³⁰⁻¹³¹ Actualmente se recomienda en el caso de HIC con ingesta de anticoagulante oral directo en las 2 horas previas, administrar carbón activado, mientras que en el caso de HIC por dabigatrán las recomendaciones actuales aconsejan, además, considerar la hemodiálisis.⁸

b) Control de la presión arterial

La PA sistólica elevada se ha asociado a un aumento de la expansión del hematoma, deterioro neurológico precoz, muerte y dependencia tras una HIC.¹³²⁻¹³³ La publicación de los ensayos denominados INTERACT⁵², INTERACT2¹³⁴, ATACH (*Antihypertensive Treatment in Acute Cerebral Hemorrhage*)¹³⁵ y ATACH II¹³⁶ ha cambiado recientemente el manejo de la PA en pacientes con HIC aguda debido a la demostración de la seguridad de una reducción mayor de la PA y a una tendencia para la mejoría del pronóstico funcional.

El ensayo INTERACT mostró una tendencia a disminuir el crecimiento del hematoma relativo y absoluto a las 24 horas en el grupo de tratamiento intensivo de la PA (con objetivo de PA sistólica menor a 140 mmHg) comparado con el grupo control (menor a 180 mmHg) sin incrementar los efectos adversos.⁵² De forma similar, el ensayo ATACH también demostró la factibilidad y seguridad de un descenso de la PA precoz intensivo (PA sistólica menor a 140 mmHg).¹³⁵

El INTERACT2 (*Second INTensive blood pressure Reduction in Acute Cerebral haemorrhage Trial*)¹³⁴ fue el mayor ensayo clínico abierto, controlado y aleatorizado de pacientes tratados en las primeras 6 horas de la HIC que, aunque no alcanzó el objetivo primario de disminuir la mortalidad y la discapacidad mayor, el análisis de los objetivos secundarios indicó, de forma estadísticamente significativa, una mejoría en la

recuperación funcional en el análisis ordinal de la Escala de Rankin y una mejor salud física y mental medida mediante la escala EQ-5D.¹³⁴

El estudio ATACH II,¹³⁶ en el que se reclutaron pacientes para mostrar la eficacia de la infusión continua de nicardipino para el control de la PA sistólica de 110 a 139 mmHg en el grupo de tratamiento intensivo versus 140 a 179 mmHg, tampoco ha demostrado menor tasa de muerte o mal pronóstico funcional en el grupo de tratamiento intensivo.

1.8.3. Tratamiento quirúrgico

En la actualidad, el manejo quirúrgico de la HIC sigue siendo controvertido debido a la dificultad en realizar estudios prospectivos randomizados que incluyan un número importante de pacientes, por lo que se desconoce si el tratamiento quirúrgico es mejor que el tratamiento médico e incluso no existen unas indicaciones quirúrgicas establecidas.⁸

a) Craneotomía

STICH (*Surgical Trial in IntraCerebral Haemorrhage*) es el ensayo más grande, aleatorizado y controlado comparando cirugía precoz (mediana de tiempo de 30 horas desde el inicio de la HIC hasta la cirugía) con tratamiento médico en pacientes con HIC.¹³⁷ Se incluyeron 1033 pacientes, no objetivando beneficio en cuanto a mortalidad y discapacidad a los 6 meses de la HIC en el grupo quirúrgico. Sin embargo, el análisis de subgrupos mostró que HIC lobulares a menos de 1 cm de la superficie cortical posiblemente podrían beneficiarse de cirugía precoz. En base a estos resultados, el ensayo STICH II (*Surgical Trial in lobar IntraCerebral Haemorrhage*) tenía por objetivo valorar si la evacuación quirúrgica precoz en este subgrupo de pacientes mejoraría la evolución en comparación con el tratamiento conservador.¹³⁸ Sin embargo, no se objetivó beneficio en los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico precoz, pese a que un

análisis de subgrupos mostró que los pacientes con un peor pronóstico podrían beneficiarse de la cirugía precoz.

Por ello, actualmente las recomendaciones consideran que el beneficio de la cirugía no está establecido para la mayoría de los pacientes con HIC supratentoriales.⁸ Podrían considerarse como excepciones: pacientes con peor pronóstico (pacientes en coma, HIC extensas con efecto de masa y PIC elevada a pesar de tratamiento médico) y pacientes que presentan deterioro neurológico.

Considerando que los resultados del STICH y STICH II pueden ser explicados en parte por el daño neuronal y el alto riesgo de resangrado debido a la craneotomía abierta, algunos estudios se centran actualmente en la evacuación del hematoma mediante cirugía mínimamente invasiva.

b) Cirugía mínimamente invasiva

Las técnicas mínimamente invasivas tienden a realizar una aspiración del hematoma mejorada con trombolíticos¹³⁹⁻¹⁴¹ o con endoscopia¹⁴²⁻¹⁴⁴ con o sin guía estereotáctica. Aunque estas técnicas han mostrado un aumento en la eliminación de coágulos, no han demostrado de forma consistente mejorar la evolución funcional de los pacientes con HIC en comparación con el tratamiento conservador, por lo que actualmente se encuentran en estudio.

Así, el ensayo MISTIE (*Minimally Invasive Surgery plus Tissue plasminogen activator for Intracerebral hemorrhage Evacuation*) tenía como objetivo principal el determinar la seguridad de la combinación de la cirugía mínimamente invasiva con la lisis del coágulo con el activador tisular del plasminógeno (tPA), así como su impacto en la mortalidad y el pronóstico funcional tras la HIC en comparación con el tratamiento médico convencional.¹⁴⁰ Demostró una reducción significativa del edema perilesional en el grupo en el que se evacuó el hematoma con una tendencia a la mejoría del pronóstico funcional, por lo que el MISTIE III está actualmente bajo reclutamiento de pacientes con

el objetivo de evaluar la utilidad de la colocación de un catéter estereotáctico en el interior de la HIC para la administración directa de tPA.

c) HIC cerebelosa

Las guías actuales recomiendan la evacuación quirúrgica del hematoma tan pronto como sea posible, independientemente del tamaño, en aquellos pacientes con HIC cerebelosa que experimenten deterioro neurológico o que tengan compresión del tronco encefálico y/o hidrocefalia por compresión del cuarto ventrículo.⁸

d) Hemorragia intraventricular e hidrocefalia

La hemorragia intraventricular ocurre en un 45% de los pacientes con HIC espontánea y se asocia con un importante incremento de la morbimortalidad.¹⁴⁵⁻¹⁴⁶ Esta mala evolución se relaciona con el desarrollo de hidrocefalia aguda secundaria a la obstrucción de la circulación de líquido cefalorraquídeo a través del tercer y cuarto ventrículo, lo que conlleva un incremento progresivo de la PIC que puede llegar a ser letal en caso de no ser tratado de forma urgente.

Pese a que la colocación de un catéter de drenaje ventricular externo puede facilitar el drenaje de la sangre y del líquido cefalorraquídeo de los ventrículos,¹⁴⁷ su uso de forma aislada puede ser inefectivo debido a la dificultad para mantener su permeabilidad y a la lentitud en la evacuación de la sangre intraventricular. Por ello, se ha planteado el uso de agentes trombolíticos en adición al drenaje ventricular externo.

En los últimos años, se está evaluando la trombólisis intraventricular para intentar evitar la trombosis y la obstrucción del drenaje ventricular externo. Tanto la urokinasa como el tPA han mostrado un mejor mantenimiento del drenaje ventricular externo, así como una resolución del trombo intraventricular más rápida,¹⁴⁸⁻¹⁴⁹ lo que podría mejorar la evolución de los pacientes con HIC y extensión intraventricular.¹⁵⁰⁻¹⁵²

Por ello fue diseñado el ensayo clínico en fase 2 denominado CLEAR-IVH (*Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of IntraVentricular Hemorrhage*), el cual mostró

tanto la seguridad de la administración de dosis repetidas de 1 mg de tPA cada 8 horas como un posible efecto beneficioso en la evolución clínica.¹⁵³ El ensayo en fase 3 CLEAR III (*Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage Phase III*) se realizó con el objetivo de demostrar la eficacia de la trombólisis intraventricular con 1 mg de tPA cada 8 horas en la evolución clínica de pacientes con hemorragia intraventricular.¹⁵⁴ En este estudio, no se objetivó beneficio en los pacientes aleatorizados al tratamiento con tPA intraventricular frente a los que recibieron irrigación con suero salino. Sin embargo, pacientes con trombos grandes o con eliminación de más de 20 mL de sangre mostraron una mejoría significativa en el pronóstico funcional.

Se han planteado procedimientos alternativos, como la evacuación endoscópica con ventriculostomía, la derivación ventrículo-peritoneal o el drenaje lumbar, aunque existe poca evidencia acerca los mismos.⁸

1.9. PRONÓSTICO

La HIC provoca una elevada morbimortalidad. Se estima que entra el 30 al 52% de los pacientes fallecen a los 30 días y hasta el 62% al primer año.²⁰ Sólo el 20% son funcionalmente independientes a los seis meses.

Los factores mejor conocidos que confieren un mal pronóstico a los pacientes con HIC son el volumen inicial de la HIC y la disminución inicial de nivel de consciencia, medido según la escala de Coma de Glasgow. Otros factores identificados son la edad, la localización del hematoma (infratentorial) y la presencia de hemorragia intraventricular.^{7,76,145,155-157} Utilizando estos y otros factores se han desarrollado escalas pronósticas de evolución tanto clínica como funcional en la HIC, como son el *ICH score*¹⁴⁵ o el *FUNC score*.¹⁵⁷

El *ICH score*¹⁴⁵ es una escala pronóstica de mortalidad a los 30 días de una HIC. Compuesta por 5 ítems, la puntuación total se sitúa entre 0 y 6 (Tabla 3). En el estudio en

que se desarrolló se objetivó que mientras que la mortalidad a los 30 días en el grupo con una puntuación de 0 en la *ICH score* era del 0%, ésta aumentaba progresivamente hasta llegar a ser el 100% en el grupo con 5 puntos (ningún paciente obtuvo 6 puntos).¹⁴⁵

Tabla 3. *ICH score*

Componente		Puntuación (0-6)
Escala de coma de Glasgow	3-4	2
	5-12	1
	13-15	0
Volumen HIC, mL	≥30	1
	<30	0
Hemorragia intraventricular	Sí	1
	No	0
Localización infratentorial	Sí	1
	No	0
Edad, años	≥80	1
	<80	0

Adaptada de Hemphill et al.¹⁴⁵

Esta escala ha sido posteriormente validada externamente por diversos grupos independientes en diferentes comunidades con resultados similares.^{155,158-160} Asimismo, ha sido validada de forma prospectiva para la evaluación del pronóstico funcional a los 12 meses de la HIC.¹⁶¹

El *FUNC score*,¹⁵⁷ por su parte, es una escala pronóstica de independencia funcional a los 90 días de una HIC. Compuesta por 5 ítems, la puntuación total se sitúa entre 0 y 11 (Tabla 4). En el estudio en que se desarrolló se objetivó que ningún paciente con una puntuación en la escala menor a 5 alcanzó la independencia funcional a los 90

días, definida ésta como una puntuación en la escala *Glasgow Outcome Score*¹⁶² mayor a 3. Por el contrario, más del 80% de los pacientes con una puntuación en la *FUNC score* de 11 lograron la independencia funcional a los 3 meses.¹⁵⁷

Tabla 4. *FUNC score*

Componente		Puntuación (0-11)
Volumen HIC, mL	<30	4
	30-60	2
	>60	0
Edad, años	<70	2
	70-79	1
	>79	0
Localización de la HIC	Lobular	2
	Profunda	1
	Infratentorial	0
Escala de coma de Glasgow	>8	2
	≤8	0
Deterioro cognitivo previo	No	1
	Sí	0

Adaptada de Rost et al.¹⁵⁷

El crecimiento del hematoma desde la TC basal a la de control es uno de los factores pronósticos más potentes en la HIC. Así, se ha demostrado que el crecimiento del hematoma es un predictor independiente de DNP, mortalidad y discapacidad tras una HIC.¹²⁶⁻¹²⁷

2. JUSTIFICACIÓN

Debido a la elevada morbilidad y mortalidad que asocia la HIC y a la inexistencia de tratamientos claramente eficaces de forma generalizada, es muy importante la identificación de factores que puedan contribuir tanto al crecimiento del hematoma como al deterioro clínico y funcional de estos pacientes.

Aunque en algunos estudios se ha relacionado la elevación de la PA en la fase aguda de la HIC con el crecimiento del hematoma, en otros los resultados han sido contradictorios. Este hecho podría deberse a la necesidad tanto de realizar determinaciones de la PA más frecuentes durante la fase aguda como de estudiar otros parámetros que reflejen mejor los cambios y el curso de la PA.

3. OBJETIVOS

Los objetivos principales de la presente Tesis Doctoral son:

1. Investigar el impacto de los cambios y el curso de la PA en el crecimiento del hematoma en pacientes con HIC aguda.
2. Evaluar el impacto de los cambios y el curso de la PA en la evolución clínica tras una HIC aguda.
3. Investigar el impacto de los cambios y el curso de la presión en el crecimiento del hematoma en relación con la presencia del *spot sign*.
4. Determinar la relación entre diferentes umbrales de PA sistólica con el crecimiento del hematoma y la evolución clínica en pacientes con HIC aguda.
5. Determinar el beneficio de una monitorización intensiva de la PA sobre una no intensiva en la predicción evolutiva de una HIC aguda.

4. METODOLOGÍA

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Realizamos un estudio unicéntrico, prospectivo, observacional de una cohorte de pacientes consecutivos adultos atendidos en el Hospital Universitari Vall d'Hebron con diagnóstico de HIC primaria supratentorial durante un periodo de 18 meses (desde julio de 2009 hasta diciembre de 2010).

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes con una HIC primaria de localización supratentorial diagnosticados mediante la práctica de una TC craneal.
- Tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas menor a 6 horas. En aquellos pacientes con inicio de la sintomatología indeterminado, se consideró el momento de inicio aquél en que fueron vistos asintomáticos por última vez.
- Firma del consentimiento informado por parte de los pacientes o de sus familiares.

Fueron considerados criterios de exclusión los siguientes:

- Pacientes con una puntuación en la escala de coma de Glasgow menor a 8.
- Pacientes que requirieron una evacuación quirúrgica del hematoma.

4.2. VARIABLES BASALES

4.2.1. Variables clínicas

Las variables clínicas basales estudiadas fueron la edad, el sexo, los hábitos tóxicos (tabaquismo, enolismo), los principales factores de riesgo vascular (HTA, diabetes mellitus y dislipemia), y la medicación previa que tomaban los pacientes (antihipertensivos, antidiabéticos, estatinas, antiagregantes y anticoagulantes).

En la evaluación inicial se determinó la temperatura corporal axilar, así como la PA sistólica y diastólica. Asimismo, se valoró el nivel de consciencia mediante la escala

de coma de Glasgow (Anexo 8.1.1.)¹⁰⁶ y la situación neurológica mediante la NIHSS (Anexo 8.1.2).¹⁰⁴⁻¹⁰⁵

4.2.2. Variables radiológicas

En la TC craneal inicial los parámetros recogidos fueron el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la realización de la TC, el volumen del hematoma, la localización del hematoma (lobular, profundo) y la extensión intraventricular y/o subaranoidea. El cálculo del volumen del hematoma se realizó mediante la fórmula $ABC/2$.⁷⁷

Tras la TC basal, se realizó una angioTC craneal para evaluar la presencia del *spot sign*. El *spot sign* fue usado como marcador de hemorragia activa.⁴⁵

Todas las TC y las angioTC fueron evaluadas por 2 neurorradiólogos ciegos para el resto de datos de los estudios.

4.2.3. Parámetros de laboratorio

A todos los pacientes se les realizó una extracción de sangre venosa mediante venopunción a su llegada a Urgencias. Los principales parámetros de rutina recogidos fueron: glucosa, creatinina, hemoglobina, leucocitos, plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado y fibrinógeno.

4.3. HOSPITALIZACIÓN Y MANEJO TERAPÉUTICO

Los pacientes fueron ingresados durante las primeras 24 horas preferentemente en la Unidad de Ictus, donde se midió la PA de forma automática mediante esfigmomanómetro en determinados momentos de acuerdo con el protocolo de nuestro

centro durante el periodo del presente estudio: cada 15 minutos en la primera hora, cada 60 minutos en las siguientes 5 horas y cada 6 horas hasta completar las 24 horas.

Simultáneamente, se colocó un dispositivo automático (Spacelabs 90207) para realizar una monitorización intensiva no invasiva de la PA durante las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas. Estos registros de PA fueron analizados de forma ciega posteriormente y no influyeron en el manejo del paciente. Se recogieron la PA sistólica, PA diastólica y la PA media obtenida en mediciones cada 15 minutos. La variabilidad de la PA fue calculada como la desviación estándar de la PA sistólica, PA diastólica y PA media.¹⁶³ Se calcularon también la PA máxima, la PA mínima y la PA máxima y mínima respecto a la basal. Las cargas de PA sistólica y PA media se definieron como el porcentaje de valores de PA en la monitorización 24 horas que excedían 180 y 130 mmHg, respectivamente.¹⁶⁴

Para evaluar la relación de los umbrales de PA sistólica de 140, 150, 160, 170, 180, 190 y 200 mmHg con el crecimiento del hematoma y la evolución clínica, se utilizaron las cargas de PA sistólica 140, 150, 160, 170, 180, 190 y 200, respectivamente.

El manejo terapéutico de la PA se realizó siguiendo las guías de la *American Heart Association* del momento.¹⁶⁵ Así, se administró tratamiento antihipertensivo endovenoso cuando la PA sistólica era mayor o igual a 180 mmHg, así como cuando la PA diastólica era mayor o igual a 105 mmHg. Los fármacos de primera elección utilizados fueron el labetalol o el urapidil. El agente y el número de administraciones fueron registrados.

Se definió control óptimo de PA de forma arbitraria como un número de mediciones de PA sistólica ≥ 180 mmHg menor a 3 durante las 24 horas de monitorización.

4.4. SEGUIMIENTO CLÍNICO-RADIOLÓGICO

4.4.1. Seguimiento clínico

El seguimiento clínico se realizó a las 24 horas y a los 3 meses tras el inicio de los síntomas.

En la evaluación de las 24 horas se valoró tanto la situación neurológica mediante la NIHSS como la mortalidad. Definimos deterioro neurológico precoz como un incremento de 4 o más puntos en la NIHSS a las 24 horas con respecto a la basal¹⁶⁶ o muerte en las primeras 24 horas.

En la evaluación de los 3 meses se evaluó la puntuación en la escala modificada de Rankin (Anexo 8.1.3.).¹⁶⁷⁻¹⁶⁸ Definimos pronóstico funcional desfavorable como una puntuación mayor a 2 en la escala modificada de Rankin a los 3 meses.

Así, los parámetros pronósticos utilizados fueron deterioro neurológico precoz, mortalidad a los 3 meses y pronóstico funcional desfavorable.

4.4.2. Seguimiento radiológico

El seguimiento radiológico se realizó mediante una TC craneal a las 24 horas tras el inicio de los síntomas en la que se valoró el tamaño del hematoma por 2 neurorradiólogos ciegos para el resto de datos de los estudios. En el caso de que a algún paciente se le realizara una TC craneal previa a la de control 24 horas por haber presentado un deterioro neurológico, ésta no fue utilizada para el análisis.

Definimos crecimiento del hematoma como un aumento del volumen superior a 33% o a 6 mL del volumen inicial a las 24 horas.^{39,43}

4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue realizado utilizando el paquete estadístico SPSS 17.0. Un valor de p menor a 0'05 fue considerado significativo para todos los tests.

Las variables categóricas se presentan como porcentajes, mientras que las continuas son presentadas como medias y desviación estándar si están distribuidas normalmente o como medias y rangos intercuartílicos si no siguen una distribución normal.

La significación estadística para diferencias intergrupo se evaluó mediante los tests Chi cuadrado de Pearson o exacto de Fisher para variables categóricas, o mediante los tests t de Student o Mann-Whitney U para variables continuas. Para estudiar correlaciones entre variables continuas se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. El punto de corte de cada variable que mejor predijo el crecimiento del hematoma o la evolución clínica se estableció mediante la utilización de curvas ROC.

Se realizaron diferentes análisis de regresión logística múltiple ajustados en función de los resultados del análisis univariante para determinar aquellas variables que pudieran ser consideradas predictores independientes de crecimiento del hematoma y de evolución clínica. Las variables con un valor de p menor a 0'05 en el análisis univariante fueron incluidas en el modelo multivariante. Los resultados de la regresión logística se presentan como odds ratio (OR) y 95% de intervalo de confianza.

5. RESULTADOS

5.1. Descripción general de la muestra

Publicado en *Eur J Neurol* 2013; 20: 1277–1283.¹⁶⁹

De un total de 162 pacientes consecutivos con HIC primaria supratentorial de menos de 6 horas de evolución durante el periodo de estudio, 117 pacientes fueron incluidos. Se excluyeron 45 por los siguientes motivos: 25 presentaban una puntuación en la escala de coma de Glasgow menor a 8, 3 requirieron evacuación quirúrgica del hematoma, y 17 presentaban un registro incompleto de la monitorización intensiva de la PA.

Las principales características basales se resumen en las tablas 5 y 6. La mediana de NIHSS fue de 16 (10), volumen de HIC fue de 13.3 (25) mL, y el *spot sign* estuvo presente en 20 (22.5%) de los 89 pacientes en los que se realizó angioTC craneal.

La PA sistólica basal media fue de 172 ± 28.9 mmHg. Un total de 51 (43.6%) pacientes recibió tratamiento antihipertensivo endovenoso en las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas. La necesidad de tratamiento antihipertensivo mostró una tendencia hacia un mayor riesgo de crecimiento del hematoma (55.6% frente a 37.1%, $p=0.070$). Los fármacos antihipertensivos administrados fueron labetalol en 37 (72.5%) pacientes, urapidil en 9 (16.7%), ambos (urapidil y labetalol) en 4 (7.8%), y furosemida en uno (2%). La mediana de dosis de labetalol fue 25 (50) mg y la mediana de dosis de urapidil fue 50 (50) mg. Los 23 pacientes que necesitaron más de una dosis de antihipertensivo presentaron crecimiento del hematoma con mayor frecuencia que aquellos que sólo requirieron una dosis (72.7% frente a 27.3%, $p = 0.001$).

Tabla 5. Características basales y potenciales factores relacionados con el crecimiento del hematoma

	Total, n=117	Crecimiento del hematoma ^a		
		Sí, n=36	No, n=70	p
Edad, años	71'2±12'2	75'6±11'9	68'4±12'3	0'005*
Sexo, masculino	68 (58'1)	21 (58'3)	41 (58'6)	0'981
Tratamiento antiplaquetario	21 (17'9)	9 (25)	9 (12'9)	0'115
Tratamiento anticoagulante	11 (9'4)	4 (11'1)	4 (5'7)	0'440
Escala de coma de Glasgow	15 [3]	13 [4]	15 [2]	0'044*
NIHSS	16 [10]	18 [6]	14 [11]	0'003*
Temperatura corporal, °C	36'2±0'5	36'2±0'5	36'2±0'4	0'629
Glucosa, mmol/L	7'8±3	7'3±2'2	7'9±3'4	0'813
Creatinina, µmol/L	77±31'2	82'4±32	72'6±22'3	0'156
Hemoglobina, g/L	138'3±16'8	134'5±19'5	142'4±14'1	0'019*
Recuento leucocitario, 10 ³ u/L	9±3'3	9±4'3	8'9±2'9	0'906
Recuento plaquetas, 10 ³ u/L	226'2±77'8	231'7±106'2	224±62'9	0'689
TP, s	17±6'5	18'4±7'6	15'9±4'3	0'121
TTPA, s	29'5±5'2	30'5±4'8	28'4±4'1	0'004*
Fibrinógeno, µmol/L	7'9±1'7	8'3±2'3	7'7±1'2	0'210
Tiempo desde inicio a TC, min	134 [107]	143 [134]	133 [112]	0'943
Volumen HIC, mL	13'3 [25]	17'6 [38]	10'5 [11]	0'001*
Extensión intraventricular	55 (47)	22 (61'1)	26 (37'1)	0'019*
Spot sign en angio-TC ^b	20 (22'5)	12 (36'4)	7 (13'5)	0'014*

TP, tiempo de protrombina; TTPA, tiempo parcial de tromboplastina activado

Los datos son n (%), media ± desviación estándar o mediana [rango intercuartílico].

^aEn 11 pacientes no se realizó TC craneal de control. ^bAngioTC disponible en 89 pacientes.

*p<0'05

Tabla 6. Valores de PA basal y durante la monitorización intensiva 24 horas en relación con la presencia o ausencia de crecimiento del hematoma

		Total, n=117	Crecimiento del hematoma ^a		
			Sí, n=36	No, n=70	p
Basal	PAS	172±28'9	172±37	171'4±24'1	0'926
	PAD	92'4±21'1	87'7±24'4	93'3±16'5	0'233
	PAM	119±21'4	115'8±26'6	119'3±16'8	0'482
Máximo	PAS	191'9±27'4	196'3±29'2	187'8±24'1	0'113
	PAD	110'1±18'8	108'9±20'5	109'1±15'1	0'942
	PAM	134'2±20	134'7±22'3	132'5±16'7	0'577
Incremento máximo	PAS	18 [31'5]	29 [32'3]	15 [31]	0'068
	PAD	18 [22'8]	26 [17'5]	17 [22]	0'172
	PAM	13'5 [24'5]	22'5 [24]	10 [23]	0'107
Mínimo	PAS	126'5±22'8	127'3±28'2	126'3±18'2	0'850
	PAD	66'5±14	62'5±15	68'8±12'3	0'026*
	PAM	88±16'7	86'5±18'8	88'9±14'7	0'528
Descenso máximo	PAS	46 [47'3]	49 [53'5]	45 [46]	0'828
	PAD	25'5 [25'8]	26'5 [24]	24 [25]	0'755
	PAM	30 [29'5]	26'5 [34'8]	30 [28]	0'893
24-horas	PAS	155'4±24'6	164'6±31'6	151'9±19	0'033*
	PAD	83'4±15'8	84'3±18'4	83'8±14'6	0'882
	PAM	107'3±17'1	111±21'3	106'4±14'3	0'250
Media	PAS	158'3±20'8	161'5±27	155'7±15'6	0'248
	PAD	85'5±12'9	81'8±16	87±10'1	0'083
	PAM	109'7±14'3	108'3±18'7	109'8±10'8	0'673
Variabilidad	PAS	16'3±7'7	17'7±8'6	14'7±5'8	0'046*
	PAD	10'4±4'9	11'2±5'5	9'6±3'7	0'229
	PAM	11'4±5'6	12'3±6	10'5±4'4	0'205
Cargas,%	PAS 180	6'6 [33'9]	20 [66'2]	1'9 [17'6]	0'001*
	PAM 130	3'1 [20]	3'8 [33'3]	1'9 [12'2]	0'216

PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; PAM, presión arterial media.

Los datos, en mmHg salvo cargas, son media ±desviación estándar o mediana [rango intercuatílico].

^aEn 11 pacientes no se realizó TC craneal de control. * $p < 0'05$

5.2. Presión arterial y crecimiento del hematoma

Publicado en *Eur J Neurol* 2013; 20: 1277–1283.¹⁶⁹

El crecimiento del hematoma ocurrió en 36 (34%) de los 106 pacientes que tenían TC de control a las 24 horas (11 pacientes no tenían TC 24 horas, 7 de ellos porque fallecieron). Los pacientes que experimentaron crecimiento del hematoma presentaban a su llegada, en comparación con aquellos que no sufrieron crecimiento del hematoma (Tabla 5): mayor edad, una puntuación en la NIHSS más alta y en la escala de coma de Glasgow más baja, un tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPA) más prolongado, menores niveles de hemoglobina, un mayor volumen de la HIC, una mayor frecuencia de extensión intraventricular, y más frecuentemente el *spot sign* en la angioTC craneal.

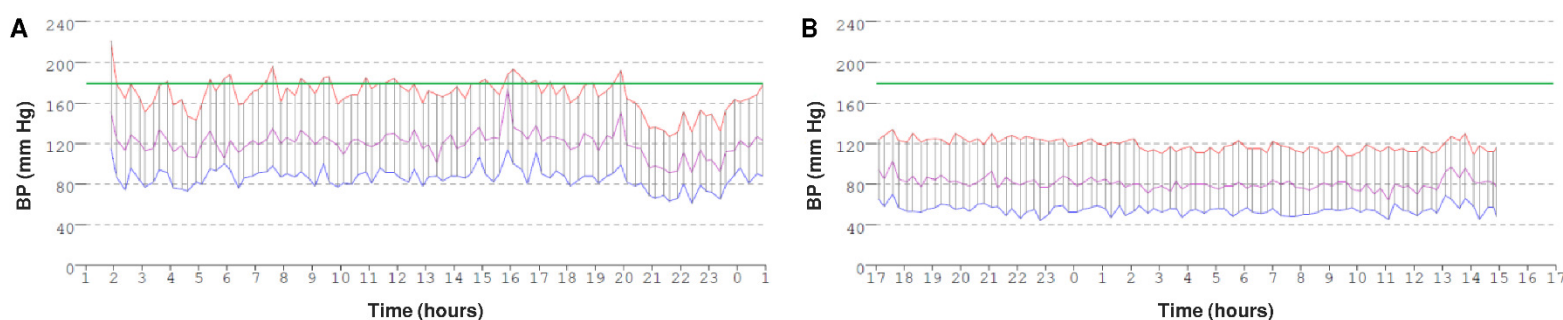
Aunque ninguna de las variables basales de PA se relacionó con el crecimiento del hematoma, varias variables de la PA a las 24 horas se asociaron con el crecimiento del hematoma (Tabla 6, Fig. 8), incluyendo la carga de PA sistólica 180, la variabilidad de PA sistólica y la PA sistólica a las 24 horas.

En el análisis de regresión logística múltiple emergieron como variables independientes relacionadas con el crecimiento del hematoma la edad, el TTPA, el volumen basal de la HIC, la carga de PA sistólica 180 (Tabla 7).

Tabla 7. Predictores independientes de crecimiento del hematoma por análisis de regresión logística múltiple

	OR (95% CI)	<i>p</i>
Edad	1´11 (1´027-1´191)	0´007
Tiempo parcial de tromboplastina activado	1´29 (1´063-1´557)	0´010
Volumen hemorragia intracerebral	1´05 (1´002-1´092)	0´038
Carga PA sistólica 180	1´05 (1´010-1´097)	0´016

Figura 8. Casos ejemplo de 2 registros de monitorización intensiva no invasiva de PA 24 horas. Las lecturas de PA sistólica (PAS, línea roja), PA diastólica (línea azul) y PA media (línea violeta) se obtuvieron cada 15 minutos durante las primeras 24 horas. La carga de PAS-180 se definió como porcentaje de lecturas superiores a 180 mmHg (sobre la línea verde). Los pacientes que presentaron crecimiento del hematoma mostraron una mayor carga de PAS-180, una mayor variabilidad de PA y una mayor PAS a las 24 horas (caso A: 28'8%, 14'8 mmHg and 178 mmHg, respectivamente) que aquellos sin HC (caso B: 0%, 8'1 mmHg y 116 mmHg, respectivamente).



De estas variables, mientras la carga PA sistólica 180 mostró una correlación estadísticamente significativa con la magnitud de crecimiento del hematoma a las 24 horas ($R= 0'304$, $p=0'02$), la variabilidad de la PA sistólica ($R= 0'154$, $p= 0'079$) y la PA sistólica a las 24 horas ($R= 0'154$, $p=0'117$) no se correlacionaron. Debemos destacar que la carga PA sistólica 180 no se correlacionó ni con el volumen basal de la HIC ($R= 0'083$, $p=0'380$) ni con el del seguimiento a las 24 horas ($R=0'147$, $p=0'139$).

Al igual que la carga de PA sistólica 180, el porcentaje de monitorizaciones de PA sistólica que excedieron 180 mmHg en las primeras 6 horas desde el inicio de los síntomas fue significativamente mayor en los pacientes que presentaron crecimiento del hematoma que en los que no lo presentaron [25% (87'3%) frente a 0% (33'9%), $p= 0'024$] y no se correlacionó ni con el volumen basal ($R = 0'137$, $p = 0,176$) ni con el de seguimiento ($R= 0'195$, $p= 0'066$).

5.3. Presión arterial y evolución clínica

Publicado en *Eur J Neurol* 2013; 20: 1277–1283.¹⁶⁹

Un total de 25 (21´4%) de los pacientes presentaron deterioro neurológico precoz, incluyendo 7 (6%) que fallecieron. La mortalidad a los 3 meses fue de 29´9%. El crecimiento del hematoma se asoció tanto con el deterioro neurológico precoz (30´6% frente a 4´3%, $p < 0´001$) con la mortalidad a los tres meses (50% frente a 8´6%, $p < 0´001$).

Aunque ninguna de las variables de PA basal se relacionó con deterioro neurológico precoz o mortalidad a los tres meses, en el análisis de regresión logística múltiple la carga PA sistólica 180 y la variabilidad de PA sistólica, así como el volumen inicial de la HIC, emergieron como predictores independientes de deterioro neurológico precoz (Tabla 8).

Tabla 8. Predictores independientes del pronóstico funcional en el análisis de regresión logística múltiple

	Deterioro neurológico precoz		Mortalidad a los 3 meses	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
Edad	0´99 (0´924-1´066)	0´832	1´10 (1´027-1´166)	0´005*
Volumen de HIC	1´09 (1´048-1´135)	<0´001*	1´07 (1´038-1´096)	<0´001*
Variabilidad de PAS	1´20 (1´047-1´380)	0´009*	NA	NA
Carga PAS - 180	1´04 (1´001-1´076)	0´042*	1´014 (0´995-1´033)	0´148

HIC, hemorragia intracerebral; PAS, presión arterial sistólica.

NA, no aplicable.

* $p < 0´05$

5.4. Presión arterial, *spot sign* y crecimiento del hematoma

Publicado en *Eur J Neurol* 2013; 20: 1277–1283.¹⁶⁹

Ninguna de las variables de monitorización de PA intensiva se asoció con crecimiento del hematoma en el grupo de pacientes con presencia del *spot sign* en la angioTC craneal. En cambio, en los pacientes sin *spot sign*, se relacionaron con crecimiento del hematoma el aumento máximo de PA sistólica desde la basal [(47´8) frente a 12 (24´5) mmHg, $p=0´008$], el aumento máximo de PA diastólica [28 (13´5) frente a 15 (20´5) mmHg, $p=0´048$], y el aumento máximo de PA media [27´5 (22´8) frente a 8 (16´5) mmHg, $p=0´009$].

De manera similar, la carga de PA sistólica 180 [34´6% (70´5%) frente a 13´4%, $p=0´004$] y la carga de PA media 130 [8´6% (39´8%) frente a 0% (8´5%), $p=0´020$] más elevadas se relacionaron con crecimiento del hematoma en el grupo sin presencia del *spot sign*.

5.5. Umbrales de presión arterial, crecimiento del hematoma y evolución clínica

Publicado en *Eur Neurol* 2014; 72: 203–208.¹⁷⁰

Los valores de las cargas de PA sistólica se muestran en la Tabla 9. Los pacientes que experimentaron crecimiento del hematoma presentaron mayores cargas de PA sistólica desde el umbral de PA sistólica 140 al 200, alcanzando significancia estadística los umbrales de PA sistólica de 170, 180 y 190, pero no en los otros (Tabla 9, Fig. 9).

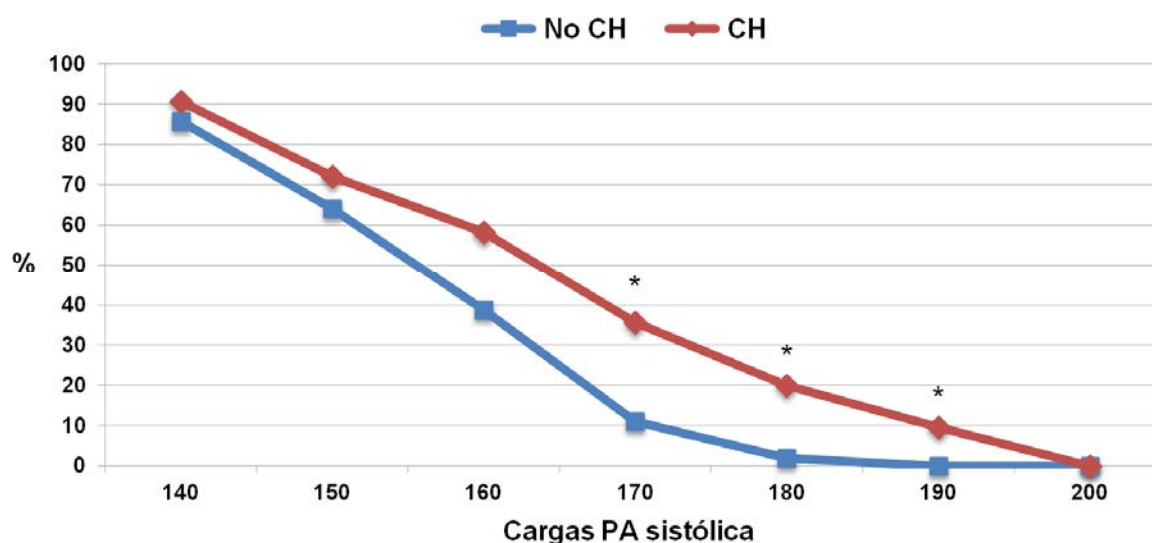
Tabla 9. Valores de las cargas de PA sistólica y su relación con crecimiento del hematoma en el análisis multivariante y univariante

Carga PA sistólica	Todos pacientes (n = 117)	CH (n = 106)				
		Univariante			Multivariante	
		CH (n = 36)	No CH (n = 70)	p	OR (95% CI)	p
140 mmHg	87'6 (61–100)	90'6 (38'4–100)	85'7 (67'6–99'1)	0'900	0'989 (0'963–1'016)	0'428
150 mmHg	67'3 (28'4–91'9)	72 (14'3–98'2)	64'1 (32–89'3)	0'645	1'004 (0'979–1'030)	0'732
160 mmHg	46'5 (11'8–80'5)	58'2 (7'7–90'5)	38'7 (12'6–73'5)	0'330	1'021 (0'993–1'050)	0'142
170 mmHg	20 (1'3–59'2)	35'7 (1'4–80) *	11'1 (0–43'1) *	0'027*	1'034 (1'001–1'070) *	0'048*
180 mmHg	6'6 (0–33'9)	20 (1'4–67'6) *	1'9 (0–17'6) *	0'001*	1'052 (1'010–1'097) *	0'016*
190 mmHg	0 (0–17'1)	9'5 (0–33'3) *	0 (0–4'9) *	0'001*	1'049 (0'993–1'109)	0'089
200 mmHg	0 (0–3'5)	0 (0–17'2)	0 (0–1'7)	0'105	1'065 (0'978–1'159)	0'148

Valores de carga de PA, en%, son representados como mediana (rangos intercuartílicos).

* $p < 0'05$

Figura 9. Pacientes con crecimiento del hematoma (CH) presentaron un mayor porcentaje de cargas de PA sistólica para los umbrales de PA 170, 180 y 190 mmHg que los que no presentaron CH. * $p < 0'05$



Las curvas ROC identificaron la carga de PA sistólica 170 >18'7%, la carga de PA sistólica 180 >12'3% y la carga de PA sistólica 190 >2'1% como los puntos de corte relacionados con el crecimiento del hematoma con mayor sensibilidad y especificidad (62'9 y 58%, 57'1 y 73'6%, 60 y 68'1%, respectivamente). Las áreas bajo la curva fueron 0'633, 0'684 y 0'678 respectivamente.

Mientras que ninguna de las cargas de PA sistólica se correlacionó con el volumen de la HIC basal o a las 24 horas, las cargas mayores de PA sistólica (170 a 200), pero no menores (140 a 160), se correlacionaron con el incremento de volumen de la HIC tanto relativo como absoluto a las 24 horas (Tabla 10).

Tabla 10. Coeficientes de correlación de Spearman entre las diferentes cargas de PA sistólica y el volumen basal y a las 24 horas del hematoma y cantidad de crecimiento relativo y absoluto del hematoma (n = 106)

Carga PA sistólica	Volumen basal hematoma		Volumen 24 horas hematoma		Crecimiento ICH absoluto		Crecimiento ICH relativo	
	r	p	r	p	r	p	r	p
140 mmHg	0'067	0'501	0'063	0'524	0'016	0'870	-0'004	0'969
150 mmHg	0'019	0'848	0'028	0'774	0'028	0'776	0'030	0'762
160 mmHg	0'029	0'773	0'051	0'606	0'083	0'403	0'086	0'384
170 mmHg	0'073	0'461	0'139	0'159	0'212*	0'031*	0'222*	0'023*
180 mmHg	0'083	0'380	0'147	0'139	0'304*	0'002*	0'311*	0'001*
190 mmHg	0'068	0'494	0'174	0'077	0'329*	0'001*	0'365*	<0'001*
200 mmHg	0'006	0'948	0'076	0'444	0'201*	0'041*	0'211*	0'032*

* $p < 0'05$

Finalmente, tanto las cargas de PA sistólica 170 y 180 se mostraron como independientemente relacionadas al crecimiento del hematoma en el análisis de regresión logística múltiple ajustado por edad, escala de coma de Glasgow y NIHSS, hemoglobina, TTPA, volumen inicial de la HIC, extensión intraventricular y presencia del *spot sign* (tabla 10).

Al igual que en el análisis del crecimiento del hematoma, tanto la carga de PA sistólica 170 como 180 se erigieron como variables independientemente relacionadas al deterioro neurológico precoz en los análisis de regresión logística múltiple ajustados por edad, TTPA, volumen basal de la HIC y variabilidad de PA (Tabla 11). Los puntos de corte que mejor discriminaron entre la presencia y ausencia de deterioro neurológico con mayor sensibilidad y especificidad fueron:

- Carga de PA sistólica 170 >18´7% (60´9%, – 50´5%; AUC = 0´525)
- Carga de PA sistólica 180 >13´9% (60´9% – 62´6%; AUC= 0´556)

Tabla 11. Análisis de regresión logística múltiple de la relación entre las diferentes cargas de PA sistólica y la evolución clínica a las 24 horas (n = 117)

Carga PA sistólica	Mortalidad 24 horas		Deterioro neurológico precoz	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
140 mmHg	1.041 (0´993–1´091)	0´099	0´987 (0´955–1´020)	0´438
150 mmHg	1´037 (0´997–1´078)	0´068	0´999 (0´968–1´031)	0´956
160 mmHg	1´045 (1´001–1´091)*	0´045*	1´022 (0´989–1´056)	0´204
170 mmHg	1´045 (1´000–1´091)*	0´049*	1´036 (1´001–1´073)*	0´043*
180 mmHg	1´042 (0´998–1´089)	0´061	1´038 (1´001–1´076)*	0´042*
190 mmHg	1´045 (0´996–1´097)	0´074	1´042 (0´996–1´091)	0´076
200 mmHg	1´084 (1´006–1´168)*	0´034*	1´051 (0´989–1´118)	0´111

*p < 0´005

Por el contrario, el análisis de regresión logística múltiple mostró que las cargas de PA sistólica 160, 170 y 200 estaban relacionadas con la mortalidad a las 24 horas, ajustadas por edad, TTPA y volumen basal de la HIC (Tabla 11). Los puntos de corte asociados a la mortalidad 24 horas con mayor sensibilidad y especificidad fueron:

- Carga de PA sistólica 160 > 50% (83´3 – 57´7%; AUC = 0´722)
- Carga de PA sistólica 170 > 5´4% (83´3 – 58´3%; AUC = 0´714)
- Carga de PA sistólica 200 > 1´9% (66´7 – 73´1%; AUC = 0´693)

Respecto a la evolución clínica a los 3 meses, ninguna de las cargas de PA sistólica se asoció de forma independientemente con un pronóstico funcional desfavorable ni con mortalidad (Tabla 12).

Tabla 12. Análisis de regresión logística múltiple de la relación entre las cargas de PA sistólica y la evolución clínica a los 3 meses (n = 117)

Carga PA sistólica	Mortalidad 90 días		Pronóstico funcional desfavorable	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
140 mmHg	0´999 (0´981–1´017)	0´923	1´007 (0´988–1´026)	0´459
150 mmHg	1´003 (0´987–1´020)	0´701	1´002 (0´987–1´018)	0´772
160 mmHg	1´006 (0´989–1´022)	0´511	1´004 (0´989–1´020)	0´571
170 mmHg	1´011 (0´993–1´028)	0´228	1´007 (0´990–1´025)	0´400
180 mmHg	1´014 (0´995–1´033)	0´148	1´009 (0´988–1´030)	0´388
190 mmHg	1´023 (0´995–1´052)	0´107	1´015 (0´982–1´049)	0´374
200 mmHg	1´045 (1´000–1´091)	0´050	1´016 (0´960–1´075)	0´582

5.6. Monitorización intensiva de presión arterial frente a no intensiva

Un total de 89 pacientes fueron incluidos en este subanálisis tras excluir 28 pacientes que no presentaban registro completo de monitorización no intensiva de la PA. Las características basales de este subgrupo se describen en la Tabla 13.

Tabla 13. Características basales de los pacientes

Características	Total de pacientes (<i>n</i> = 89)
Edad, años	72'2 ± 12'9
Sexo, masculino	49 (55'1)
Tratamiento antiplaquetario	16 (18'0)
Tratamiento anticoagulante	7 (7'9)
Escala de coma de Glasgow	15 (11–15)
NIHSS	17 (11–19)
Temperatura corporal, °C	36'2 ± 0'5
PA sistólica, mmHg	169'8 ± 30'9
PA diastólica, mmHg	90'2 ± 18'6
PA media, mmHg	116'5 ± 20'2
Glucosa, mg/dL	135'3 ± 52'9
Creatinina, mg/dL	0'87 ± 0'32
Hemoglobina, g/dL	13'7 ± 1'5
Recuento leucocitario, 10 ³ u/L	8'8 ± 2'9
Recuento plaquetas, 10 ³ u/L	219'1 ± 66'3
TP, s	16'5 ± 5'9
TTPA, s	29'5 ± 4'5
Fibrinógeno, g/L	2'7 ± 0.7
Tiempo desde el inicio a TC, min	145 (101–229)
Volumen HIC, mL	14'8 (7'6–40'1)
Localización HIC, lobar	29 (32'6)
Extensión intraventricular	39 (43'8)

Los datos son representados en n (%), media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartílico).

La monitorización intensiva de la PA identificó más pacientes con al menos 3 lecturas de PA sistólica ≥ 180 mmHg durante 24 horas (49'4% frente a 29 32'6%, $p < 0'001$) que la monitorización no intensiva, respectivamente. Un total de 37 (41'6%) pacientes presentaron valores de PA sistólica ≥ 180 mmHg de acuerdo con la monitorización no intensiva y recibieron por tanto tratamiento antihipertensivo. Si hubiéramos considerado la monitorización intensiva, hasta 45 (50'6%) pacientes hubiesen recibido tratamiento antihipertensivo. De los pacientes que recibieron tratamiento antihipertensivo, el control de PA óptimo (menos de 3 mediciones de PA sistólica ≥ 180 mmHg durante 24 horas) se alcanzó en un 37'1% de los pacientes de acuerdo con la monitorización no intensiva, pero sólo en el 14.3% de acuerdo con la monitorización intensiva.

Mientras que a las 24 horas 25 (28'1%) pacientes presentaron crecimiento del hematoma y 18 (20'2%) deterioro neurológico precoz, a los 3 meses 64 (71'9%) pacientes presentaron un pronóstico funcional desfavorable. Tanto el crecimiento del hematoma (56'0% frente a 36'0%, $p = 0.02$) como un pronóstico funcional desfavorable (54'7% frente a 35'9%, $p = 0.03$), no así el deterioro neurológico precoz (61'1% frente a 55'6%, $p > 0.05$), ocurrieron más frecuentemente en aquellos pacientes que presentaban un control de PA no óptimo por monitorización intensiva en comparación con los que lo presentaban por monitorización no intensiva, respectivamente.

6. DISCUSIÓN

6.1. Impacto de los cambios y el curso de la presión arterial en el crecimiento del hematoma y en la evolución clínica

En nuestro estudio, se detectó crecimiento del hematoma en las primeras 24 horas en el 34% de los pacientes, datos que están en concordancia con los publicados en anteriores estudios con similares puntos de corte de crecimiento del hematoma.^{39,43}

La carga de PA sistólica 180 se correlacionó con la magnitud del crecimiento del hematoma a las 24 horas y emergió como un predictor independiente de crecimiento del hematoma y deterioro neurológico precoz, aunque no de pronóstico funcional desfavorable a los 3 meses. La utilización de los umbrales de TA 180 y 130 mmHg para las cargas de PA sistólica y PA media, respectivamente, se debe a los límites establecidos para iniciar tratamiento antihipertensivo según las recomendaciones internacionales vigentes en el momento del estudio.¹⁶⁵

La necesidad de utilizar tratamiento antihipertensivo durante las primeras 24 horas mostró una tendencia hacia un mayor riesgo de crecimiento del hematoma. Además, el uso de más de una dosis de fármacos antihipertensivos se asoció con el crecimiento del hematoma, mientras que la mayor PA sistólica a las 24 horas se relacionó con crecimiento del hematoma a pesar de las medidas farmacológicas establecidas. Nuestros resultados están en concordancia con los resultados del ensayo INTERACT en el cual los pacientes tratados de forma intensiva (con un límite de TA sistólica de 140 mmHg) mostraron una tendencia hacia un menor crecimiento del hematoma comparado con los tratados siguiendo las recomendaciones de la AHA.⁵² En cambio, en el Ensayo INTERACT2 el grupo bajo tratamiento intensivo de la PA no se asoció a un incremento absoluto o relativo del crecimiento del hematoma comparado con el grupo bajo el tratamiento recomendado por las guías clínicas.¹³⁴ Sin embargo, el ensayo INTERACT2 no fue diseñado con este propósito y sólo en un tercio de los pacientes se pudo evaluar el impacto de la reducción intensiva de la PA en el crecimiento del hematoma.

A pesar de haber encontrado estos resultados en relación a la carga de PA sistólica 180, debemos tener en cuenta que podría tratarse de un marcador, más que un predictor, de crecimiento del hematoma y deterioro neurológico precoz. Sin embargo, la carga de PA sistólica 180 no se correlacionó con el volumen basal ni a las 24 horas ni con la NIHSS basal y mostró una correlación débil con la NIHSS a las 24 horas. Estas observaciones sugieren un efecto causal de la carga de PA sistólica 180 en el crecimiento del hematoma y en el deterioro neurológico precoz, ya que la carga de PA sistólica 180 no parece depender ni del volumen ni de la severidad de la HIC.

La carga de PA sistólica 180 previa al crecimiento del hematoma no puede ser calculada de forma precisa ya que el proceso de crecimiento es dinámico y se desconoce el momento en que éste se detiene. Sin embargo, sabemos que el crecimiento del hematoma ocurre principalmente en las primeras 6 horas desde el inicio de los síntomas.^{37-38,40-41} En estas 6 primeras horas, el porcentaje de valores de PA sistólica que excedieron 180 mmHg también se relacionó con el crecimiento del hematoma y no con el volumen basal de la HIC ni con el volumen a las 24 horas.

Por otra parte, una variabilidad de la PA sistólica mayor se asoció con el crecimiento del hematoma y de manera independiente al deterioro neurológico precoz, aunque no con un pronóstico funcional desfavorable a los 3 meses. De forma similar, el incremento máximo de PA sistólica desde la basal se asoció a una tendencia hacia un aumento del riesgo del crecimiento del hematoma. Estos resultados sugieren que no sólo debemos mantener la PA baja sino también estable, lo que se ha demostrado clínicamente factible y seguro.^{52,135} Estos resultados han sido posteriormente validados en la población del estudio INTERACT2.¹⁷¹

Por el contrario, encontramos una asociación entre la PA diastólica mínima y el crecimiento del hematoma, aunque no con la evolución clínica. Esta asociación no mantuvo la significación estadística tras ajustar otros factores en el análisis de regresión logística múltiple, además de nunca haber sido descrita en otros estudios previamente.

6.2. Impacto de la presión arterial en el crecimiento del hematoma en los pacientes con presencia del *spot sign*

La presencia del *spot sign* en la angioTC se considera un marcador de hemorragia activa,^{43-45,61} que se asocia con el crecimiento del hematoma.^{43-45,61} En nuestro estudio, ninguna de las variables de monitorización intensiva de PA se asoció al crecimiento del hematoma en el grupo de pacientes con presencia del *spot sign*. Sin embargo, en el grupo de pacientes sin presencia del *spot sign* tanto las cargas de PA más elevadas como los incrementos máximos de PA desde la basal se asociaron a crecimiento del hematoma. Aunque deberíamos considerar con precaución estos resultados debido al número reducido de pacientes con presencia de *spot sign*, podrían sugerir que el efecto de la PA elevada sobre el crecimiento del hematoma podría estar más en relación con el resangrado que con el mantenimiento del sangrado inicial.

6.3. Umbrales de presión arterial como predictores de crecimiento del hematoma y evolución clínica

Algunos estudios han demostrado que disminuir la PA sistólica por debajo de 140 mmHg^{52,135,172} y 150 mmHg¹⁷³ es seguro en la HIC. El estudio INTERACT⁵² mostró una tendencia hacia un incremento absoluto y relativo del crecimiento del hematoma menor en el grupo tratado para lograr una PA sistólica menor a 140 mmHg respecto al no tratado, cuyo objetivo de PA sistólica fue 180 mmHg. Además, otro estudio sugiere que disminuir la PA sistólica por debajo de 150 mmHg podría prevenir el riesgo de crecimiento del hematoma.⁴⁹ Sin embargo, se desconocen los umbrales óptimos de PA sistólica para iniciar el tratamiento antihipertensivo.

El presente estudio muestra que cargas mayores de PA sistólica 170 y 180 se relacionadas de forma independiente con el crecimiento del hematoma y el deterioro neurológico precoz. Además, las cargas de PA sistólica 160, 170 y 200 se relacionan con

mortalidad a las 24 horas. Sin embargo, no se encontró relación entre ninguno de los umbrales de PA sistólica y el pronóstico funcional a los 3 meses, resultados que podrían sugerir un mayor impacto del efecto deletéreo de la PA en la evolución clínica durante la fase aguda. Además, hay que tener en cuenta que este es un estudio observacional en el que el tratamiento antihipertensivo fue administrado cuando se excedía el umbral de PA sistólica 180 mmHg, hecho que podría haber contribuido a observar un mayor impacto de la carga de PA sistólica en este umbral comparado con el resto de umbrales.

En nuestro estudio las cargas de PA sistólica 170, 180, 190 y 200 se correlacionaron positivamente tanto con el aumento absoluto como relativo del crecimiento del hematoma a las 24 horas. Referente al hecho de que estos umbrales de cargas de PA sistólica podrían representar un efecto causal en el crecimiento del hematoma de la HIC, en nuestro estudio no se relacionaron ni con el volumen basal ni con el volumen 24 horas de la HIC, reforzando así la posible relación causal de la PA sistólica elevada en el crecimiento del hematoma.

Estos resultados divergen de los encontrados en el INTERACT2¹³⁴ donde el grupo bajo tratamiento intensivo de la PA no se asoció a un incremento absoluto o relativo del crecimiento del hematoma comparado con el grupo bajo el tratamiento recomendado por las guías clínicas. Sin embargo, el tratamiento fue iniciado a con una mediana de 4 horas desde el inicio de los síntomas y sólo un tercio de los pacientes alcanzó el objetivo de PA sistólica a la hora. Esta demora en alcanzar el objetivo de la PA sistólica podría reflejarse en el impacto en el crecimiento del hematoma.

El uso del umbral de PA sistólica 200 mmHg como umbral máximo en nuestro estudio se debe a ser el máximo usado por las guías clínicas de la AHA del momento.¹⁰⁸ A partir de él, restamos secuencialmente 10 mmHg para definir los restantes umbrales hasta el umbral de PA sistólica 140 mmHg, que es el punto de corte utilizado en el tratamiento en los ensayos clínicos recientes.^{52,134-135}

La carga de PA sistólica fue el mejor parámetro de PA en las primeras 24 horas para predecir el crecimiento del hematoma y la evolución clínica en nuestro estudio, como referimos anteriormente. Sin embargo, como los pacientes no fueron aleatorizados en diferentes categorías de PA sistólica, los valores mayores de carga de PA sistólica observados en los pacientes con una evolución clínica desfavorable pueden ser más una consecuencia que causa del crecimiento del hematoma. Por otra parte, el relativamente pequeño tamaño de la muestra de nuestro estudio puede haber no permitido encontrar diferencias significativas entre los umbrales más bajos de PA sistólica ya que la mayoría de los pacientes con y sin crecimiento del hematoma excedían estos valores.

6.4. Papel de la monitorización intensiva de la presión arterial en la HIC aguda

La detección de valores elevados de PA y su control es uno de los objetivos en el tratamiento de la HIC. Nuestro estudio muestra que, como era esperable, la monitorización intensiva de la PA cada 15 minutos detecta más pacientes con un mal control de la PA que la monitorización no intensiva. Además, la detección de un mayor número de pacientes con un mal control de la PA mediante monitorización intensiva se asocia con una mejor la predicción del crecimiento del hematoma y la evolución clínica tras una HIC.

El uso de un protocolo de monitorización intensiva de la PA permitiría detectar un mayor número de pacientes con necesidades de tratamiento antihipertensivo en riesgo de crecimiento del hematoma. En nuestro estudio, además, en el grupo de pacientes que recibió tratamiento antihipertensivo (basado en una monitorización no intensiva) un control de PA óptimo fue raramente alcanzado. Por ello, un protocolo de tratamiento antihipertensivo para el control de la PA sistólica en pacientes con HIC basado en una monitorización de PA no intensiva no parece ser suficiente. De acuerdo con nuestros resultados, determinaciones más frecuentes de la PA podrían ayudar a mejorar el control de la PA en estos pacientes.

7. CONCLUSIONES

En pacientes que presentan una HIC primaria supratentorial aguda:

1. La carga de PA sistólica 180 predice de forma independiente el crecimiento del hematoma a las 24 horas.
2. Tanto la carga de PA sistólica 180 como la variabilidad de PA sistólica predicen de forma independiente la aparición de deterioro neurológico precoz.
3. La presencia del *spot sign* en la angioTC craneal no parece influir en la relación de la PA con el crecimiento del hematoma
4. El descenso de la PA sistólica como mínimo hasta un umbral de 160 mmHg puede ser necesario para minimizar el efecto deletéreo de la PA elevada en la evolución clínica a las 24 horas.
5. La monitorización intensiva de la PA mejora la detección de pacientes en riesgo de crecimiento del hematoma y deterioro neurológico precoz respecto la monitorización no intensiva.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Top 10 causes of death (consultada el 1 de enero de 2017). 2015.
2. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2014 (consultada el 1 de enero de 2017), 2015.
3. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Miller R, Huster G. Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1993;78:188-191.
4. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010;9:167-176.
5. Dennis MS, Burn JP, Sandercock PA, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke.* 1993;24:796-800.
6. Counsell C, Boonyakarnkul S, Dennis M, Sandercock P, Bamford J, Burn J, et al. Primary intracerebral haemorrhage in the Oxfordshire community stroke project, 2: prognosis. *Cerebrovasc Dis* 1995; 5: 26-34.
7. 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.
8. Hemphill JC, 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015;46:2032-2060.
9. Hunt Batjer H CL, *Cerebrovascular disease* 1997, New York: Lippincott-Raven. 1276 s.

10. Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT, Jr., Shahar E, Rosamond WD, Cushman M. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. *Stroke*. 2007;38:2718-2725.
11. Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Longstreth WT, Jr., Psaty BM. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology*. 2004;63:1868-1875.
12. Ooneda G, Yoshida Y, Suzuki K, Shinkai H, Hori S, Kobori K, et al. Smooth muscle cells in the development of plasmatic arterionecrosis, arteriosclerosis, and arterial contraction. *Blood Vessels*. 1978;15:148-156.
13. Tandon N, Harmon JT, Rodbard D, Jamieson GA. Thrombin receptors define responsiveness of cholesterol-modified platelets. *J Biol Chem*. 1983;258:11840-11845.
14. Chui DH, Marotta F, Rao ML, Liu DS, Zhang SC, Ideo C. Cholesterol-rich LDL perfused at physiological LDL-cholesterol concentration induces platelet aggregation and PAF-acetylhydrolase activation. *Biomed Pharmacother*. 1991;45:37-42.
15. Roquer J, Rodriguez Campello A, Gomis M, Ois A, Munteis E, Bohm P. Serum lipid levels and in-hospital mortality in patients with intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2005;65:1198-1202.
16. Ramirez-Moreno JM, Casado-Naranjo I, Portilla JC, Calle ML, Tena D, Falcon A, et al. Serum cholesterol LDL and 90-day mortality in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2009;40:1917-1920.
17. Rodriguez-Luna D, Rubiera M, Ribo M, Coscojuela P, Pagola J, Pineiro S, et al. Serum low-density lipoprotein cholesterol level predicts hematoma growth and clinical outcome after acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2011;42:2447-2452.

18. Giroud M, Gras P, Chadan N, Beuriat P, Milan C, Arveux P, et al. Cerebral haemorrhage in a French prospective population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:595-598.
19. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2000;342:240-245.
20. Qureshi AI, Tuhrim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2001;344:1450-1460.
21. Suzuki K, Kutsuzawa T, Takita K, Ito M, Sakamoto T, Hirayama A, et al. Clinico-epidemiologic study of stroke in Akita, Japan. *Stroke*. 1987;18:402-406.
22. Kagan A, Harris BR, Winkelstein W, Jr., Johnson KG, Kato H, Syme SL, et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: demographic, physical, dietary and biochemical characteristics. *J Chronic Dis*. 1974;27:345-364.
23. Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, et al. Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke*. 1982;13:62-73.
24. Caplan LR, Neely S, Gorelick P. Cold-related intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol*. 1984;41:227.
25. Marti-Vilalta J, *Enfermedades vasculares cerebrales*. 2 ed2004: Prous Science.
26. Fisher CM. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1971;30:536-550.
27. Broderick J, Brott T, Tomsick T, Leach A. Lobar hemorrhage in the elderly. The undiminishing importance of hypertension. *Stroke*. 1993;24:49-51.

28. Rosenblum WI. Fibrinoid necrosis of small brain arteries and arterioles and miliary aneurysms as causes of hypertensive hemorrhage: a critical reappraisal. *Acta Neuropathol.* 2008;116:361-369.
29. Gilbert JJ, Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain. I. Cerebral hemorrhage. *Stroke.* 1983;14:915-923.
30. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology.* 2001;56:537-539.
31. Arteriovenous Malformation Study G. Arteriovenous malformations of the brain in adults. *N Engl J Med.* 1999;340:1812-1818.
32. Kondziolka D, Lunsford LD, Kestle JR. The natural history of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg.* 1995;83:820-824.
33. 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.
34. Jane JA, Kassell NF, Torner JC, Winn HR. The natural history of aneurysms and arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1985;62:321-323.
35. Kase CS KL, *Intracerebral Hemorrhage* 1994, Boston: Butterworth-Heinemann. 243-262.
36. Mutlu N, Berry RG, Alpers BJ. Massive Cerebral Hemorrhage. Clinical and Pathological Correlations. *Arch Neurol.* 1963;8:644-661.
37. Fujii Y, Tanaka R, Takeuchi S, Koike T, Minakawa T, Sasaki O. Hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg.* 1994;80:51-57.

38. Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Incidence and time course. *Stroke*. 1996;27:1783-1787.
39. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1997;28:1-5.
40. Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke*. 1997;28:2370-2375.
41. 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.
42. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2005;352:777-785.
43. Wada R, Aviv RI, Fox AJ, Sahlas DJ, Gladstone DJ, Tomlinson G, et al. CT angiography "spot sign" predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2007;38:1257-1262.
44. Rodriguez-Luna D, Rubiera M, Ribo M, Coscojuela P, Pineiro S, Pagola J, et al. Ultraearly hematoma growth predicts poor outcome after acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2011;77:1599-1604.
45. Demchuk AM, Dowlatshahi D, Rodriguez-Luna D, Molina CA, Blas YS, Dzialowski I, et al. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2012;11:307-314.

46. Rodriguez-Luna D, Boyko M, Subramaniam S, Klourfeld E, Jo P, Diederichs BJ, et al. Magnitude of hematoma volume measurement error in intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2016;47:1124-1126.
47. Steiner T, Bosel J. Options to restrict hematoma expansion after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2010;41:402-409.
48. Broderick JP, Deringer MN, Hill MD, Brun NC, Mayer SA, Steiner T, et al. Determinants of intracerebral hemorrhage growth: an exploratory analysis. *Stroke*. 2007;38:1072-1075.
49. Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, Hirata M, Nakagomi T, Tamura A. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke*. 2004;35:1364-1367.
50. Jauch EC, Lindsay CJ, Adeoye O, Khoury J, Barsan W, Broderick J, et al. Lack of evidence for an association between hemodynamic variables and hematoma growth in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2006;37:2061-2065.
51. Marti-Fabregas J, Martinez-Ramirez S, Martinez-Corral M, Diaz-Manera J, Querol L, Suarez-Calvet M, et al. Blood pressure is not associated with haematoma enlargement in acute intracerebral haemorrhage. *Eur J Neurol*. 2008;15:1085-1090.
52. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:391-399.
53. Barras CD, Tress BM, Christensen S, MacGregor L, Collins M, Desmond PM, et al. Density and shape as CT predictors of intracerebral hemorrhage growth. *Stroke*. 2009;40:1325-1331.

54. Dowlatshahi D, Smith EE, Flaherty ML, Ali M, Lyden P, Demchuk AM, et al. Small intracerebral haemorrhages are associated with less haematoma expansion and better outcomes. *Int J Stroke*. 2011;6:201-206.
55. Dowlatshahi D, Yogendrakumar V, Aviv RI, Rodriguez-Luna D, Molina CA, Silva Y, et al. Small intracerebral hemorrhages have a low spot sign prevalence and are less likely to expand. *Int J Stroke*. 2016;11:191-197.
56. Sato S, Arima H, Hirakawa Y, Heeley E, Delcourt C, Beer R, et al. The speed of ultraearly hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2014;83:2232-2238.
57. Rodriguez-Luna D, Coscojuela P, Rubiera M, Hill MD, Dowlatshahi D, Aviv RI, et al. Ultraearly hematoma growth in active intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2016;87:357-364.
58. Blacquiere D, Demchuk AM, Al-Hazzaa M, Deshpande A, Petrich W, Aviv RI, et al. Intracerebral hematoma morphologic appearance on noncontrast computed tomography predicts significant hematoma expansion. *Stroke*. 2015;46:3111-3116.
59. Selariu E, Zia E, Brizzi M, Abul-Kasim K. Swirl sign in intracerebral haemorrhage: definition, prevalence, reliability and prognostic value. *BMC Neurol*. 2012;12:109.
60. Li Q, Zhang G, Huang YJ, Dong MX, Lv FJ, Wei X, et al. Blend sign on computed tomography: novel and reliable predictor for early hematoma growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2015;46:2119-2123.
61. Goldstein JN, Fazen LE, Snider R, Schwab K, Greenberg SM, Smith EE, et al. Contrast extravasation on CT angiography predicts hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007;68:889-894.
62. Dowlatshahi D, Wasserman JK, Momoli F, Petrich W, Stotts G, Hogan M, et al. Evolution of computed tomography angiography spot sign is consistent with a site of active hemorrhage in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2014;45:277-280.

63. Rodriguez-Luna D, Dowlatshahi D, Aviv RI, Molina CA, Silva Y, Dzialowski I, et al. Venous phase of computed tomography angiography increases spot sign detection, but intracerebral hemorrhage expansion is greater in spot signs detected in arterial phase. *Stroke*. 2014;45:734-739.
64. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet*. 2009;373:1632-1644.
65. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2006;5:53-63.
66. Gebel JM, Jr., Jauch EC, Brott TG, Khoury J, Sauerbeck L, Salisbury S, et al. Natural history of perihematomal edema in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2002;33:2631-2635.
67. Inaji M, Tomita H, Tone O, Tamaki M, Suzuki R, Ohno K. Chronological changes of perihematomal edema of human intracerebral hematoma. *Acta Neurochir Suppl*. 2003;86:445-448.
68. Zazulia AR, Diringner MN, Derdeyn CP, Powers WJ. Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1999;30:1167-1173.
69. Arima H, Wang JG, Huang Y, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, et al. Significance of perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: the INTERACT trial. *Neurology*. 2009;73:1963-1968.
70. Staykov D, Wagner I, Volbers B, Hauer EM, Doerfler A, Schwab S, et al. Natural course of perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2011;42:2625-2629.
71. Lord AS, Gilmore E, Choi HA, Mayer SA. Time course and predictors of neurological deterioration after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2015;46:647-652.

72. Yang J, Arima H, Wu G, Heeley E, Delcourt C, Zhou J, et al. Prognostic significance of perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: pooled analysis from the intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial studies. *Stroke*. 2015;46:1009-1013.
73. Rodriguez-Luna D, Stewart T, Dowlatshahi D, Kosior JC, Aviv RI, Molina CA, et al. Perihematomal edema is greater in the presence of a spot sign but does not predict intracerebral hematoma expansion. *Stroke*. 2016;47:350-355.
74. Lainez JM, Pareja A. [The medical treatment of intracerebral hemorrhage]. *Rev Neurol*. 2000;31:174-179.
75. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, Suri MF, Kirmani JF, Hussein HM, et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med*. 2007;25:32-38.
76. Mayer SA, Sacco RL, Shi T, Mohr JP. Neurologic deterioration in noncomatose patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 1994;44:1379-1384.
77. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke*. 1996;27:1304-1305.
78. Sanders RC HM, *Ultrasound Annual*, 1985, Raven Press: New York. p. 1-16.
79. Becker G, Winkler J, Hofmann E, Bogdahn U. Differentiation between ischemic and hemorrhagic stroke by transcranial color-coded real-time sonography. *J Neuroimaging*. 1993;3:41-47.
80. Seidel G, Kaps M, Dorndorf W. Transcranial color-coded duplex sonography of intracerebral hematomas in adults. *Stroke*. 1993;24:1519-1527.

81. Tang SC, Huang SJ, Jeng JS, Yip PK. Third ventricle midline shift due to spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage evaluated by transcranial color-coded sonography. *J Ultrasound Med.* 2006;25:203-209.
82. Perez ES, Delgado-Mederos R, Rubiera M, Delgado P, Ribo M, Maisterra O, et al. Transcranial duplex sonography for monitoring hyperacute intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2009;40:987-990.
83. Ovesen C, Christensen AF, Krieger DW, Rosenbaum S, Havsteen I, Christensen H. Time course of early postadmission hematoma expansion in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2014;45:994-999.
84. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, Kucinski T, Siebler M, Villringer A, et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke.* 2004;35:502-506.
85. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, Hill MD, Demchuk AM, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. *JAMA.* 2004;292:1823-1830.
86. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet.* 2007;369:293-298.
87. Gazzola S, Aviv RI, Gladstone DJ, Mallia G, Li V, Fox AJ, et al. Vascular and nonvascular mimics of the CT angiography "spot sign" in patients with secondary intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2008;39:1177-1183.
88. Ederies A, Demchuk A, Chia T, Gladstone DJ, Dowlatsahi D, Bendavit G, et al. Postcontrast CT extravasation is associated with hematoma expansion in CTA spot negative patients. *Stroke.* 2009;40:1672-1676.

89. Ciura VA, Brouwers HB, Pizzolato R, Ortiz CJ, Rosand J, Goldstein JN, et al. Spot sign on 90-second delayed computed tomography angiography improves sensitivity for hematoma expansion and mortality: prospective study. *Stroke*. 2014;45:3293-3297.
90. Halleivi H, Abraham AT, Barreto AD, Grotta JC, Savitz SI. The spot sign in intracerebral hemorrhage: the importance of looking for contrast extravasation. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29:217-220.
91. Tsukabe A, Watanabe Y, Tanaka H, Kunitomi Y, Nishizawa M, Arisawa A, et al. Prevalence and diagnostic performance of computed tomography angiography spot sign for intracerebral hematoma expansion depend on scan timing. *Neuroradiology*. 2014;56:1039-1045.
92. Brouwers HB, Battey TW, Musial HH, Ciura VA, Falcone GJ, Ayres AM, et al. Rate of contrast extravasation on computed tomographic angiography predicts hematoma expansion and mortality in primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2015;46:2498-2503.
93. Delgado Almandoz JE, Yoo AJ, Stone MJ, Schaefer PW, Goldstein JN, Rosand J, et al. Systematic characterization of the computed tomography angiography spot sign in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk for hematoma expansion: the spot sign score. *Stroke*. 2009;40:2994-3000.
94. d'Esterre CD, Chia TL, Jairath A, Lee TY, Symons SP, Aviv RI. Early rate of contrast extravasation in patients with intracerebral hemorrhage. *Am J Neuroradiol*. 2011;32:1879-1884.
95. Kim J, Smith A, Hemphill JC 3rd, Smith WS, Lu Y, Dillon WP, et al. Contrast extravasation on CT predicts mortality in primary intracerebral hemorrhage. *Am J Neuroradiol*. 2008;29:520-525.

96. Koculym A, Huynh TJ, Jakubovic R, Zhang L, Aviv RI. CT perfusion spot sign improves sensitivity for prediction of outcome compared with CTA and postcontrast CT. *Am J Neuroradiol*. 2013;34:965-970, S961.
97. Sun SJ, Gao PY, Sui BB, Hou XY, Lin Y, Xue J, et al. "Dynamic spot sign" on CT perfusion source images predicts haematoma expansion in acute intracerebral haemorrhage. *Eur Radiol*. 2013;23:1846-1854.
98. Chakraborty S, Alhazzaa M, Wasserman JK, Sun YY, Stotts G, Hogan MJ, et al. Dynamic characterization of the CT angiographic 'spot sign'. *PLoS One*. 2014;9:e90431.
99. 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 Psychiatry*. 1994;57:1180-1186.
100. Zhu XL, Chan MS, Poon WS. Spontaneous intracranial hemorrhage: which patients need diagnostic cerebral angiography? A prospective study of 206 cases and review of the literature. *Stroke*. 1997;28:1406-1409.
101. Diez-Tejedor E, Fuentes B. Acute care in stroke: do stroke units make the difference? *Cerebrovasc Dis*. 2001;11 Suppl 1:31-39.
102. Diringner MN, Edwards DF. Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*. 2001;29:635-640.
103. European Stroke Initiative Writing C, Writing Committee for the EEC, Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22:294-316.

104. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20:864-870.
105. Montaner J, Alvarez-Sabin J. [NIH stroke scale and its adaptation to Spanish]. *Neurologia*. 2006;21:192-202.
106. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2:81-84.
107. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension*. 2004;43:18-24.
108. Morgenstern LB, Hemphill JC, 3rd, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES, Jr., et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010;41:2108-2129.
109. Passero S, Ciacci G, Ulivelli M. The influence of diabetes and hyperglycemia on clinical course after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2003;61:1351-1356.
110. Kimura K, Iguchi Y, Inoue T, Shibasaki K, Matsumoto N, Kobayashi K, et al. Hyperglycemia independently increases the risk of early death in acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2007;255:90-94.
111. Schwarz S, Hafner K, Aschoff A, Schwab S. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2000;54:354-361.
112. Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, Consoli D, Crespi V, Delaj L, et al. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology*. 2011;77:1785-1793.
113. De Herdt V, Dumont F, Henon H, Derambure P, Vonck K, Leys D, et al. Early seizures in intracerebral hemorrhage: incidence, associated factors, and outcome. *Neurology*. 2011;77:1794-1800.

114. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R, et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol.* 2000;57:1617-1622.
115. Mullen MT, Kasner SE, Messe SR. Seizures do not increase in-hospital mortality after intracerebral hemorrhage in the nationwide inpatient sample. *Neurocrit Care.* 2013;19:19-24.
116. Andaluz N, Zuccarello M. Recent trends in the treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: analysis of a nationwide inpatient database. *J Neurosurg.* 2009;110:403-410.
117. Passero S, Rocchi R, Rossi S, Ulivelli M, Vatti G. Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia.* 2002;43:1175-1180.
118. Naidech AM, Garg RK, Liebling S, Levasseur K, Macken MP, Schuele SU, et al. Anticonvulsant use and outcomes after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2009;40:3810-3815.
119. Battey TW, Falcone GJ, Ayres AM, Schwab K, Viswanathan A, McNamara KA, et al. Confounding by indication in retrospective studies of intracerebral hemorrhage: antiepileptic treatment and mortality. *Neurocrit Care.* 2012;17:361-366.
120. Messe SR, Sansing LH, Cucchiara BL, Herman ST, Lyden PD, Kasner SE, et al. Prophylactic antiepileptic drug use is associated with poor outcome following ICH. *Neurocrit Care.* 2009;11:38-44.
121. Gregory PC, Kuhlemeier KV. Prevalence of venous thromboembolism in acute hemorrhagic and thromboembolic stroke. *Am J Phys Med Rehabil.* 2003;82:364-369.
122. Collaboration CT, Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep

- vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382:516-524.
123. Dickmann U, Voth E, Schicha H, Henze T, Prange H, Emrich D. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage. *Klin Wochenschr*. 1988;66:1182-1183.
 124. Boeer A, Voth E, Henze T, Prange HW. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:466-467.
 125. Brain Trauma F, American Association of Neurological S, Congress of Neurological S, Joint Section on N, Critical Care AC, Bratton SL, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XIV. Hyperventilation. *J Neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S87-90.
 126. Leira R, Davalos A, Silva Y, Gil-Peralta A, Tejada J, Garcia M, et al. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. *Neurology*. 2004;63:461-467.
 127. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006;66:1175-1181.
 128. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2008;358:2127-2137.
 129. Steiner T, Poli S, Griebbe M, Husing J, Hajda J, Freiburger A, et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol*. 2016;15:566-573.

130. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*. 2012;126:343-348.
131. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:1467-1507.
132. Zhang Y, Reilly KH, Tong W, Xu T, Chen J, Bazzano LA, et al. Blood pressure and clinical outcome among patients with acute stroke in Inner Mongolia, China. *J Hypertens*. 2008;26:1446-1452.
133. Sakamoto Y, Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, et al. Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: the stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement-intracerebral hemorrhage study. *Stroke*. 2013;44:1846-1851.
134. Anderson C, Heeley E, Heritier S, Arima H, Woodward M, Lindley R, et al. Statistical analysis plan for the second INTensive blood pressure Reduction in Acute Cerebral hemorrhage Trial (INTERACT2): a large-scale investigation to solve longstanding controversy over the most appropriate management of elevated blood pressure in the hyperacute phase of intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2013;8:327-328.
135. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage i. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage. *Crit Care Med*. 2010;38:637-648.

136. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med.* 2016;375:1033-1043.
137. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet.* 2005;365:387-397.
138. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet.* 2013;382:397-408.
139. Zuccarello M, Brott T, Derex L, Kothari R, Sauerbeck L, Tew J, et al. Early surgical treatment for supratentorial intracerebral hemorrhage: a randomized feasibility study. *Stroke.* 1999;30:1833-1839.
140. Morgan T, Zuccarello M, Narayan R, Keyl P, Lane K, Hanley D. Preliminary findings of the minimally-invasive surgery plus rtPA for intracerebral hemorrhage evacuation (MISTIE) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl.* 2008;105:147-151.
141. Wang WZ, Jiang B, Liu HM, Li D, Lu CZ, Zhao YD, et al. Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in China. *Int J Stroke.* 2009;4:11-16.
142. Auer LM, Deinsberger W, Niederkorn K, Gell G, Kleinert R, Schneider G, et al. Endoscopic surgery versus medical treatment for spontaneous intracerebral hematoma: a randomized study. *J Neurosurg.* 1989;70:530-535.

143. Cho DY, Chen CC, Chang CS, Lee WY, Tso M. Endoscopic surgery for spontaneous basal ganglia hemorrhage: comparing endoscopic surgery, stereotactic aspiration, and craniotomy in noncomatose patients. *Surg Neurol.* 2006;65:547-555; discussion 555-546.
144. Nishihara T, Morita A, Teraoka A, Kirino T. Endoscopy-guided removal of spontaneous intracerebral hemorrhage: comparison with computer tomography-guided stereotactic evacuation. *Childs Nerv Syst.* 2007;23:677-683.
145. Hemphill JC, 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2001;32:891-897.
146. Tuhim S, Horowitz DR, Sacher M, Godbold JH. Volume of ventricular blood is an important determinant of outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med.* 1999;27:617-621.
147. Sumer MM, Acikgoz B, Akpinar G. External ventricular drainage for acute obstructive hydrocephalus developing following spontaneous intracerebral haemorrhages. *Neurol Sci.* 2002;23:29-33.
148. Huttner HB, Tognoni E, Bardutzky J, Hartmann M, Kohrmann M, Kanter IC, et al. Influence of intraventricular fibrinolytic therapy with rt-PA on the long-term outcome of treated patients with spontaneous basal ganglia hemorrhage: a case-control study. *Eur J Neurol.* 2008;15:342-349.
149. Naff NJ, Hanley DF, Keyl PM, Tuhim S, Kraut M, Bederson J, et al. Intraventricular thrombolysis speeds blood clot resolution: results of a pilot, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurosurgery.* 2004;54:577-583; discussion 583-574.

150. Nieuwkamp DJ, de Gans K, Rinkel GJ, Algra A. Treatment and outcome of severe intraventricular extension in patients with subarachnoid or intracerebral hemorrhage: a systematic review of the literature. *J Neurol*. 2000;247:117-121.
151. Fountas KN, Kapsalaki EZ, Parish DC, Smith B, Smisson HF, Johnston KW, et al. Intraventricular administration of rt-PA in patients with intraventricular hemorrhage. *South Med J*. 2005;98:767-773.
152. Hanley DF. Intraventricular hemorrhage: severity factor and treatment target in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2009;40:1533-1538.
153. Morgan T, Awad I, Keyl P, Lane K, Hanley D. Preliminary report of the clot lysis evaluating accelerated resolution of intraventricular hemorrhage (CLEAR-IVH) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;105:217-220.
154. Hanley DF, Lane K, McBee N, Ziai W, Tuhim S, Lees KR, et al. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. *Lancet*. 2017;389:603-611.
155. Cheung RT, Zou LY. Use of the original, modified, or new intracerebral hemorrhage score to predict mortality and morbidity after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2003;34:1717-1722.
156. Weimar C, Benemann J, Diener HC, German Stroke Study C. Development and validation of the Essen Intracerebral Haemorrhage Score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:601-605.
157. Rost NS, Smith EE, Chang Y, Snider RW, Chanderraj R, Schwab K, et al. Prediction of functional outcome in patients with primary intracerebral hemorrhage: the FUNC score. *Stroke*. 2008;39:2304-2309.

158. Jamora RD, Kishi-Generao EM, Jr., Bitanga ES, Gan RN, Apaga NE, San Jose MC. The ICH score: predicting mortality and functional outcome in an Asian population. *Stroke*. 2003;34:6-7; author reply 6-7.
159. Godoy DA, Boccio A. ICH score in a rural village in the Republic of Argentina. *Stroke*. 2003;34:e150-151; author reply e150-151.
160. Clarke JL, Johnston SC, Farrant M, Bernstein R, Tong D, Hemphill JC, 3rd. External validation of the ICH score. *Neurocrit Care*. 2004;1:53-60.
161. Hemphill JC, 3rd, Farrant M, Neill TA, Jr. Prospective validation of the ICH Score for 12-month functional outcome. *Neurology*. 2009;73:1088-1094.
162. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975;1:480-484.
163. Parati G. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *J Hypertens*. 2005;23(suppl 1):19-25.
164. Zachariah PK, Sheps SG, Ilstrup DM, Long CR, Bailey KR, Wiltgen CM, et al. Blood pressure load - a better determinant of hypertension. *Mayo Clin Proc*. 1988;63:1085-1091.
165. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES Jr, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010;41:2108-2129.
166. National Institute of Neurological D, Stroke rt PASSG. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-1587.
167. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60: II, Prognosis. *Scott Med J*. 1957;2:200-215.

168. Lindley RI, Waddell F, Livingstone M, Sandercock P, Dennis MS, Slattery J, Smith B, Warlow C. Can Simple Questions Assess Outcome after Stroke? *Cerebrovasc Dis.* 1994;4:314-324.
169. Rodriguez-Luna D, Pineiro S, Rubiera M, Ribo M, Coscojuela P, Pagola J, et al. Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol.* 2013;20:1277-1283.
170. Rodriguez-Luna D, Muchada M, Pineiro S, Flores A, Rubiera M, Pagola J, et al. Potential blood pressure thresholds and outcome in acute intracerebral hemorrhage. *Eur Neurol.* 2014;72:203-208.
171. Manning L, Hirakawa Y, Arima H, Wang X, Chalmers J, Wang J, et al. Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2014;13:364-373.
172. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2013;368:2355-2365.
173. Butcher KS, Jeerakathil T, Hill M, Demchuk AM, Dowlatshahi D, Coutts SB, et al. The Intracerebral Hemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial. *Stroke.* 2013;44:620-626.
174. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet.* 1974;2:81-84.
175. Montaner J, Alvarez-Sabin J. La escala de Ictus del National Institute of Health (NIHSS) y su adaptación al español. *Neurologia.* 2006;21:192-202.

9. ANEXOS

9.1. ESCALAS

9.1.1. Escala de coma de Glasgow¹⁷⁴

Apertura ocular

Espontánea	4
Tras estímulo verbal	3
Tras estímulo doloroso	2
Ausente	1

Respuesta verbal

Orientado	5
Conversación confusa	4
Palabras inapropiadas	3
Incomprensible	2
Ausente	1

Respuesta motora

Obedece órdenes	6
Localiza el dolor	5
Flexión al dolor	4
Flexión anormal	3
Extensión al dolor	2
Ausente	1

9.1.2. Escala de ictus del *National Institute of Health (NIHSS)*^{104,175}

Versión española simplificada de la NIHSS

1a. Nivel de consciencia

- 0. Alerta
- 1. Somnoliento
- 2. Estuporoso
- 3. Coma

1b. Preguntas LOC

- 0. Responde ambas correctamente
- 1. Responde una correctamente
- 2. Incorrecto

1c. Órdenes LOC

- 0. Realiza ambas correctamente
- 1. Realiza una correctamente
- 2. Incorrecto

2. Mirada

- 0. Normal
- 1. Parálisis parcial de la mirada
- 2. Desviación óculocefálica

3. Campos visuales
 0. Sin déficits campimétricos
 1. Cuadrantanopsia
 2. Hemianopsia homónima
 3. Hemianopsia homónima bilateral, cieguera
4. Parálisis facial
 0. Movimientos normales y simétricos
 1. Paresia ligera
 2. Parálisis parcial
 3. Parálisis completa
5. Motor. Brazo (5a. Izquierdo, 5b. Derecho)
 0. No claudica
 1. Claudica
 2. Algún esfuerzo contra gravedad
 3. Sin esfuerzo contra gravedad
 4. Ningún movimiento
6. Motor. Pierna (6a. Izquierda, 6b. Derecha)
 0. No claudica
 1. Claudica
 2. Algún esfuerzo contra gravedad
 3. Sin esfuerzo contra gravedad
 4. Ningún movimiento

7. Ataxia de miembros
 0. Ausente
 1. Presente en una extremidad
 2. Presente en dos extremidades
8. Sensibilidad
 0. Normal
 1. Hipoestesia ligera a moderada
 2. Hipoestesia severa o anestesia
9. Lenguaje
 0. Normal
 1. Afasia ligera a moderada
 2. Afasia severa
 3. Afasia global o mutismo
10. Disartria
 0. Articulación normal
 1. Ligera a moderada
 2. Severa o anartria
11. Extinción e inatención (negligencia)
 0. Sin anormalidad
 1. Parcial (sólo una modalidad afecta)
 2. Completa (más de una modalidad)

9.1.3. Escala de Rankin modificada^{167,168}

0. Asintomático.
1. Discapacidad no significativa pese a la existencia de síntomas: capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades habituales.
2. Discapacidad ligera: incapaz de llevar a cabo todas sus actividades habituales previas, pero es capaz de realizar sus necesidades personales sin ayuda.
3. Discapacidad moderada: requiere alguna ayuda, pero es capaz de caminar sin ayuda de otra persona.
4. Discapacidad moderadamente severa: incapaz de caminar y de atender sus necesidades personales sin ayuda.
5. Discapacidad severa: confinamiento a la cama, incontinencia, requerimiento de cuidados y atenciones constantes.
6. Muerte.

9.2. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

9.2.1. Índice de figuras

Figura 1. Localizaciones habituales de la HIC	10
Figura 2. Muestras de cerebro de sujetos hipertensos	11
Figura 3. Muestras de cerebro de sujetos con HIC en relación con AAC	12
Figura 4. Microsangrados: imagen por resonancia magnética	13
Figura 5. Crecimiento del hematoma	17
Figura 6. HIC por TC craneal	22
Figura 7. <i>Spot sign</i> en angioTC craneal	25
Figura 8. Casos ejemplo de 2 registros de monitorización intensiva no invasiva de PA 24 horas	54
Figura 9. Pacientes con crecimiento del hematoma (CH) presentaron un mayor porcentaje de cargas de PA sistólica para los umbrales de PA 170, 180 y 190 mmHg que los que no presentaron CH.	57

9.2.2. Índice de tablas

Tabla 1. Etiología de la hemorragia intracerebral aguda	9
Tabla 2. Criterios Boston para el diagnóstico de HIC en relación a AAC	14
Tabla 3. <i>ICH score</i>	37
Tabla 4. <i>FUNC score</i>	38
Tabla 5. Características basales y potenciales factores relacionados con el crecimiento del hematoma	51
Tabla 6. Valores de PA basal y durante la monitorización intensiva 24 horas en relación con la presencia o ausencia de crecimiento del hematoma	52
Tabla 7. Predictores independientes de crecimiento del hematoma por análisis de regresión logística múltiple	53
Tabla 8. Predictores independientes del pronóstico funcional en el análisis de regresión logística múltiple	55
Tabla 9. Valores de las cargas de PA sistólica y su relación con crecimiento del hematoma en el análisis multivariante y univariante	57
Tabla 10. Coeficientes de correlación de Spearman entre las diferentes cargas de PA sistólica y el volumen basal y a las 24 horas del hematoma y cantidad de crecimiento relativo y absoluto del hematoma (n = 106)	58
Tabla 11. Análisis de regresión logística múltiple de la relación entre las diferentes cargas de PA sistólica y la evolución clínica a las 24 horas (n = 117)	59
Tabla 12. Análisis de regresión logística múltiple de la relación entre las cargas de PA sistólica y la evolución clínica a los 3 meses (n = 117)	60
Tabla 13. Características basales de los pacientes	61

9.3. ACRÓNIMOS Y ABREVIACIONES

AAC	Angiopatía amiloide cerebral
AHA	Del inglés, <i>American Heart Association</i>
angioTC	Angiografía por tomografía computarizada
ATACH	Del inglés, <i>Antihypertensive Treatment in Acute Cerebral Hemorrhage</i>
ATACH II	Del inglés, <i>Second Antihypertensive Treatment in Acute Cerebral Hemorrhage</i>
CLEAR III	Del inglés, <i>Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage Phase III</i>
CLEAR-IVH	Del inglés, <i>Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of IntraVentricular Hemorrhage</i>
FAST	Del inglés, <i>Factor seven for Acute hemorrhagic Stroke Trial</i>
HIC	Hemorragia intracerebral
HTA	Hipertensión arterial
INR	Del inglés, <i>International Normalized Ratio</i>
INTERACT	Del inglés, <i>INTensive blood pressure Reduction in Acute Cerebral haemorrhage Trial</i>
INTERACT2	Del inglés, <i>Second INTensive blood pressure Reduction in Acute Cerebral haemorrhage Trial</i>
MAV	Malformación arterio-venosa
MISTIE	Del inglés, <i>Minimally Invasive Surgery plus Tissue plasminogen activator for Intracerebral hemorrhage Evacuation</i>

mmHg	Milímetros de mercurio
NIHSS	Del inglés, <i>National Institute of Health Stroke Scale</i> (escala de ictus del <i>National Institute of Health</i>)
OR	Odds ratio
PA	Presión arterial
PIC	Presión intracraneal
PREDICT	Del inglés, <i>PRedicting hEmatoma growth anD outcome in Intracerebral hemorrhage using contrast bolus CT</i>
rFVIIa	Del inglés, <i>recombinant Factor VII activated</i> (factor VII recombinante activado)
RM	Resonancia magnética
ROC	Del inglés, <i>Receiver Operating Characteristic</i>
SPOTLIGHT	Del inglés, <i>Spot sign selection of intracerebral hemorrhage to guide hemostatic therapy</i>
STICH II	Del inglés, <i>Surgical Trial in lobar IntraCerebral Haemorrhage</i>
STICH	Del inglés, <i>Surgical Trial in IntraCerebral Haemorrhage</i>
STOP-IT	Del inglés, <i>The spot sign for predicting and treating intracerebral hemorrhage growth study</i>
TC	Tomografía computarizada
tPA	Del inglés, <i>tissue Plasminogen Activator</i> (activador tisular del plasminógeno)
TP	Tiempo de protrombina
TTPA	Tiempo de tromboplastina parcial activado