



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](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>

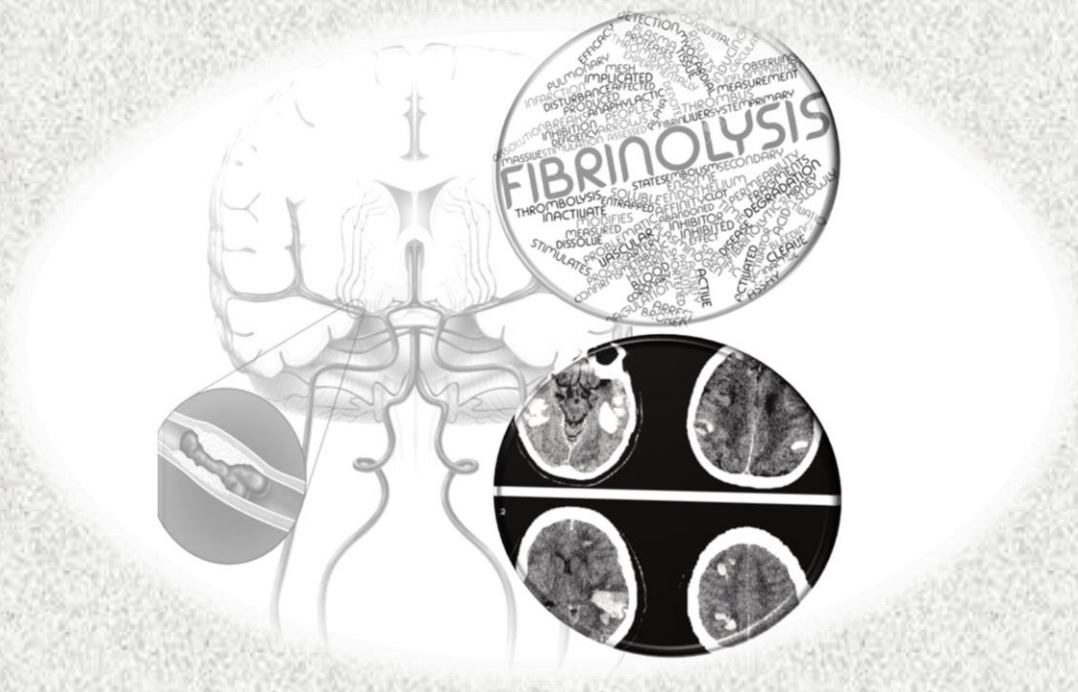
**Tesis Doctoral**  
**Hemorragia remota secundaria al tratamiento  
fibrinolítico endovenoso en el ictus isquémico:  
frecuencia, factores de riesgo y pronóstico**

Luis Antonio Prats Sánchez, Autor de Tesis

Joan Martí Fàbregas, Director de Tesis

Joan Carles Souto Andrés, Director de Tesis

Jordi Sierra Gil, Tutor de Tesis



Universitat Autònoma de Barcelona  
Programa de Doctorat en Medicina  
Año 2019

**Figura de la portada.** Ilustración de un corte coronal de cabeza de un paciente con ictus isquémico en territorio de la arteria cerebral media derecha tratado con fibrinólisis que posteriormente presenta múltiples hemorragia en distintos territorios vasculares (hemorragia remota).

## **Tesis Doctoral**

# **Hemorragia remota secundaria al tratamiento fibrinolítico endovenoso en el ictus isquémico: frecuencia, factores de riesgo y pronóstico**

## **Doctorando**

Luis Antonio Prats Sánchez

## **Directores**

Joan Martí Fàbregas y Joan Carles Souto Andrés

## **Tutor**

Jordi Sierra Gil

Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Medicina

Año 2019



## **Abreviaturas:**

TOAST- Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment

CCS- Causative Classification System

CISS- Chinese Ischemic Stroke Subclassification

ASCO- Atherosclerosis, Small-vessel disease, Cardiac source, Other cause

mRS- Modified Rankin Scale

NIHSS- National Institutes of Health Stroke Scale

TC- Tomografía Computarizada

RM- Resonancia Magnética

ASPECTS- Alberta Stroke Program Early CT Score

rt-PA- Recombinant Tissue Plasminogen activator

PAI-1-Inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1

FDA: Food and Drug Administration

NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke

ECASS: European Cooperative Acute Stroke Study

EXTEND: Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits

MMP-9- Metaloproteínasa de la matriz 9

IH- Infarto hemorrágico

PH: Transformación hemorrágica parenquimatosa

rPH: Transformación hemorrágica remota

IST-3: Third International Study Trial

LDL- Low density lipoprotein

PiB-PET: Tomografía por emisión de Positrones con componente B de Pittsburgh



## Índice:





<b>Abreviaturas</b> .....	página 5
<b>Índice</b> .....	página 7
<b>Resumen/Abstract</b> .....	página 13
<b>Certificación de los directores de tesis</b> .....	página 15
<b>Presentación</b> .....	página 17
<b>Agradecimientos</b> .....	página 19
<b>Lista de Artículos de la presente tesis</b> .....	página 21
<b>Introducción</b> .....	página 23
1. Generalidades del ictus.....	página 25
1.1 Concepto.....	página 25
1.2 Epidemiología y factores de riesgo.....	página 25
1.3 Tipos de Ictus .....	página 26
1.4 Fisiopatología.....	página 26
1.5 Clasificación etiológica del ictus isquémico.....	página 27
1.6 Diagnóstico del ictus isquémico.....	página 28
1.7 Pronóstico.....	página 30
1.8 Generalidades del tratamiento del ictus isquémico.....	página 30
2. Fibrinólisis endovenosa en el ictus isquémico.....	página 32
2.1 Generalidades y evidencia científica actual.....	página 32
2.2 Indicaciones y contraindicaciones del tratamiento fibrinolítico.....	página 34
2.3 Complicaciones del tratamiento fibrinolítico.....	página 34
3. Transformación hemorrágica tras el tratamiento fibrinolítico.....	página 35
3.1 Concepto.....	página 35
3.2 Clasificación de la transformación hemorrágica.....	página 36
3.3 Frecuencia, factores de riesgo y pronóstico general.....	página 36

3.4 Factores de riesgo y modelos de predicción de transformación hemorrágica.....	página 37
4. Microsangrados cerebrales.....	página 39
4.1 Concepto.....	página 39
4.2 Frecuencia.....	página 40
4.3 Implicaciones clínicas de los microsangrados en la fase aguda del ictus..	página 41
5. Angiopatía amiloide cerebral.....	página 42
5.1 Marcadores radiológicos de la angiopatía amiloide cerebral.....	página 42
5.2 Fibrinólisis y angiopatía amiloide.....	página 43
6. Hemorragia remota posterior a la fibrinólisis endovenosa.....	página 44
<b>Hipótesis.....</b>	<b>página 45</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>página 47</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>página 49</b>
Resultados del trabajo número 1.....	página 51
Resultados del trabajo número 2.....	página 69
<b>Resumen global de los resultados.....</b>	<b>página 81</b>
<b>Resumen global de la discusión de los resultados.....</b>	<b>página 87</b>
Discusión de los resultados.....	página 89
Limitaciones.....	página 93
<b>Conclusiones.....</b>	<b>página 97</b>
<b>Líneas de futuro.....</b>	<b>página 101</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>página 106</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>página 119</b>
Anexo 1.....	página 121

Anexo 2.....	página 123
Anexo 3.....	página 124
Anexo 4.....	página 125
Anexo 5.....	página 126
Anexo 6.....	página 127
Anexo 7.....	página 128
Anexo 8.....	página 129
Anexo 9.....	página 130
Anexo 10.....	página 131
Anexo 11.....	página 134
Anexo 12.....	página 135
Anexo 13.....	página 136
Anexo 14.....	página 138
Anexo 15.....	página 139
Anexo 16.....	página 140
Anexo 17.....	página 142
Anexo 18.....	página 143
Anexo 19.....	página 144



## **Resumen:**

La hemorragia remota (rPH) es una complicación infrecuente y poco conocida secundaria al tratamiento con fibrinólisis endovenosa en pacientes con ictus isquémico. Las principales hipótesis relacionan la rPH con la angiopatía amiloide cerebral, y la asocian con un mal pronóstico funcional y vital.

El objetivo fue determinar la frecuencia, características radiológicas, factores de riesgo y pronóstico de la rPH. Debido a la infrecuencia de la hemorragia remota se diseñó un estudio multicéntrico de pacientes consecutivos con ictus isquémico que fueron tratados con fibrinólisis endovenosa. La mayoría de variables se recogieron de forma prospectiva desde el año 2011 a través de una base de datos online de ictus agudo de cumplimentación obligatoria en Cataluña (*registre del Sistema Online d'Informació de l'Ictus Agut*).

En el estudio se incluyeron un total de 992 pacientes. En total encontramos 34 (3.4%) pacientes con rPH. Los principales factores de riesgo de las rPH fueron los marcadores indirectos por resonancia magnética cerebral de angiopatía amiloide cerebral (presencia, carga y localización lobular de microsangrados; y la siderosis superficial) y las lesiones isquémicas silentes. Los factores de riesgo de la rPH variaron según la localización del sangrado. Las rPH de localización lobular se asociaron al número, carga y localización lobular de los microsangrados, mayor grado de leucoaraiosis y la siderosis superficial. Las rPH profundas se asociaron a crisis hipertensivas (>185/105mmHg) durante las 24 horas siguientes al tratamiento fibrinolítico endovenoso. En comparación a pacientes sin transformación hemorrágica parenquimatosa, los pacientes con rPH tuvieron mayor proporción de dependencia funcional y mayor mortalidad a los 90 días de seguimiento. En conclusión, nuestro estudio sugiere que los hallazgos de la resonancia magnética cerebral pueden ayudar a identificar aquellos pacientes con ictus isquémico agudo y con alto riesgo de rPH tras recibir fibrinólisis endovenosa. Nuestro estudio podría ayudar a una mejor selección de pacientes candidatos a recibir tratamiento con fibrinólisis endovenosa y abre futuras líneas de investigación con la finalidad de aumentar la seguridad del tratamiento fibrinolítico.

## **Abstract:**

Remote hemorrhage (rPH) is an uncommon complication of intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. Risk factors and outcome of rPH are unknown. Some authors suggest that rPH is associated with cerebral amyloid angiopathy, poor functional outcome and death.

We aimed to investigate the frequency, radiological features, risk factors and outcome of rPH. Considering the low frequency of rPH, we designed a multicenter study of consecutive patients with acute ischemic stroke who were treated with intravenous thrombolysis. Most variables were collected prospectively from 2011 in a mandatory online database in Catalonia (*registre del Sistema Online d'Informació de l'Ictus Agut*).

We included 992 patients and 34 of them (3.4%) had a rPH. The main risk factors for rPH were magnetic resonance imaging markers of cerebral amyloid angiopathy (presence, number and lobar localization of cerebral microbleeds; and superficial siderosis) and silent ischemic lesions. Risk factors of rPH were different according to the bleeding localization. Lobar rPH were associated with presence, number and lobar localization of cerebral microbleeds, superficial siderosis and higher degree of white matter disease. Deep rPH were associated with hypertensive episodes (>185/105mmHg) within the following 24 hours after intravenous thrombolysis. Compared to patients without any parenchymal hemorrhage, patients with rPH had worse functional outcome and higher mortality at 90 days of follow-up. In conclusion, our study suggests that magnetic resonance imaging findings may help to identify those patients with acute ischemic stroke and high risk of rPH after intravenous thrombolysis. In addition, our results can be useful for selecting patients for further studies to improve the safety of this therapy.

### **Certificación de los directores de tesis**

Joan Martí Fàbregas, quien obtuvo la tesis doctoral en Medicina en la Universitat Autònoma de Barcelona, médico adjunto y responsable de la Unidad de Enfermedades Vasculares Cerebrales del Servicio de Neurología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y profesor asociado en la Universitat Autònoma de Barcelona y Joan Carles Souto Andrés, quien obtuvo la tesis la tesis doctoral en Medicina en la Universitat Autònoma de Barcelona, médico adjunto y responsable de la Unidad de Hemostasia del Servicio de Hematología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y profesor asociado en la Universitat Autònoma de Barcelona.

### **Certifican:**

El proyecto “Hemorragia remota secundaria al tratamiento fibrinolítico endovenoso en el ictus isquémico: frecuencia, factores de riesgo y pronóstico” presentado por Luis Antonio Prats Sánchez, con el objetivo de obtener el título de Doctor en Medicina en la Universitat Autònoma de Barcelona, ha sido dirigido por nosotros y reúne las condiciones necesarias para ser presentado y defendido frente al jurado de Tesis correspondiente.

Joan Martí Fàbregas



Joan Carles Souto Andrés



Barcelona, Noviembre 2019





## **Presentación**

Esta tesis doctoral se estructura según las directrices de la normativa para la presentación de una tesis por compendio de publicaciones aprobada por la Comissió Acadèmica del programa de Doctorat en Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona.

El presente trabajo se basa en dos artículos originales que pertenecen a una misma línea de investigación centrada en la hemorragia remota posterior al tratamiento fibrinolítico endovenoso. Clásicamente se ha considerado que la angiopatía amiloide y la edad son los principales factores de riesgo de la hemorragia remota pero hasta el momento no se ha demostrado objetivamente su relación. El objetivo global fue investigar la frecuencia, características radiológicas, los factores de riesgo asociados y el pronóstico de la hemorragia remota. Para llevar a cabo el proyecto se diseñó un estudio observacional de pacientes consecutivos con ictus isquémico tratados con fibrinólisis endovenosa. Nos basamos en la base de datos prospectiva y de cumplimentación obligatoria del Sistema Online d'Informació de l'Ictus (SONIA) de 9 hospitales terciarios de ictus en Cataluña.

En el primer trabajo se investigó la frecuencia de la hemorragia remota posterior a la fibrinólisis endovenosa en el ictus isquémico; los factores de riesgo en global y en el subgrupo de pacientes en los cuales los marcadores de neuroimagen de angiopatía amiloide podían ser evaluados; y el pronóstico de los pacientes con hemorragia remota aislada y la asociada a hemorragia local.

En el segundo trabajo se estudió si la hemorragia remota tiene un perfil de factores de riesgo diferencial en función de que su localización sea lobular o profunda.

Ambos estudios han contribuido a abrir nuevas líneas de investigación en relación a personalizar la administración de fibrinólisis endovenosa, investigar si algunos subgrupos de hemorragia remota pueden prevenirse, o a evaluar el tratamiento preventivo más eficaz a largo plazo. Además, ambos estudios han supuesto implicaciones clínicas en relación a plantear una terapia endovascular directa o no en el ictus isquémico; en el manejo de la presión arterial en la fase aguda del ictus; o en la certeza al informar a pacientes y familiares sobre el pronóstico de hemorragia remota.

El factor de impacto acumulado de los artículos que componen el presente proyecto de tesis es de 8,798 según ISI-Web of Knowledge<sup>SM</sup> - Journal of Citation Reports.

## **Agradecimientos:**

A mis directores de tesis. Al Dr. Joan Martí Fàbregas por transmitir sus ganas de investigar y enseñar. Gracias por confirmarme que la Neurología se aprende ictus a ictus y por introducirme en el mundo de la investigación de primer nivel. Al Dr. Joan Carles Souto por enseñarme a realizar una investigación original y que a su vez pueda tener implicaciones en la práctica clínica.

A Alex, Pol, Raquel y Dani, con quienes hemos formado un gran equipo asistencial e investigador. A Rebeca, que a pesar de estar un largo periodo ausente durante el periodo de tesis fuiste esencial para gestionar la recogida de datos. A Elena, que cumplió con creces la ausencia de Rebeca y aporta el mejor ambiente al grupo.

A Ignasi Gich, por ayudar a pulir mis carencias en el mundo de la bioestadística.

A Bill Stone, quien me enseñó que las bases del éxito en la investigación incluyen la disciplina, centrarse en un objetivo, la pasión por lo que investigas y la auto-confianza.

A Juan Luis Becerra, Manolo, Jaume Coll, Antoni Dávalos, quienes fueron mis adjuntos de referencia durante mi residencia de Neurología y me ayudaron a conseguir formarme como médico y persona.

A Natalia, mi pareja, gracias por tu paciencia y apoyo mientras preparaba la tesis doctoral. A mis padres, quienes siempre se esforzaron al máximo para ayudarme a conseguir mi objetivo de ser médico e investigador.



## **Lista de Artículos de la presente Tesis:**

**Artículo 1.** Autores: Prats-Sánchez L, Camps-Renom P, Sotoca-Fernández J, Delgado-Mederos R, Martínez-Domeño A, Marín R, Almendrote M, Dorado L, Gomis M, Coda J, Llull L, Gómez González A, Roquer J, Purroy F, Gómez-Choco M, Cánovas D, Cocho D, Garces M, Abilleira S, Martí-Fàbregas J. Título: Remote intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis: results from a multicenter study. Revista: Stroke. Fecha de publicación: Agosto 2016. D.O.I. 10.1161/STROKEAHA.116.013952. Cuartil: 1 (Neurology - Clinical). Factor de impacto según ISI-Web of Knowledge<sup>SM</sup> - Journal of Citation Reports 2016: 6,032.

**Artículo 2.** Autores: Prats-Sanchez L, Martínez-Domeño A, Camps-Renom P, Delgado-Mederos R, Guisado-Alonso D, Marín R, Dorado L, Rudilosso S, Gómez-González A, Purroy F, Gómez-Choco M, Cánovas D, Cocho D, Garces M, Abilleira S, Martí-Fàbregas J. Título: Risk factors are different for deep and lobar remote hemorrhages after intravenous thrombolysis. Revista: PLoS One. Fecha de publicación: Junio 2017. D.O.I. 10.1371/journal.pone.0178284. Cuartil: 1. Factor de impacto según ISI-Web of Knowledge<sup>SM</sup> - Journal of Citation Reports 2016: 2,766.



## **Introducción**





# **1. Generalidades del ictus**

## **1.1 Concepto**

El ictus se define como un déficit neurológico secundario a una lesión de causa vascular en el sistema nervioso central, incluyendo el cerebro, la médula espinal o la retina. El concepto de ictus es amplio e incluye dos grandes entidades: el ictus isquémico y la hemorragia cerebral. Además, el ictus supone una de las principales causas en el mundo de discapacidad y mortalidad.<sup>1</sup>

## **1.2 Epidemiología y factores de riesgo**

A nivel mundial, el riesgo de tener un ictus durante la vida de un adulto es de aproximadamente un 25%.<sup>2</sup> Existen variaciones geográficas ya que las zonas con mayor frecuencia de ictus son el este de Asia, y el centro y este de Europa.<sup>3</sup> En global, el ictus es la segunda causa más frecuente de muerte y la primera causa de discapacidad adquirida.<sup>3</sup> Actualmente, la incidencia de ictus está decreciendo en países desarrollados pero está aumentando en países en vías de desarrollo.<sup>4,5</sup> Sin embargo, el número absoluto de pacientes con ictus o supervivientes con secuelas de ictus es elevado y está aumentando.<sup>5</sup>

En España, anualmente unas 110-120 mil personas sufren un ictus y un 50% quedan con secuelas incapacitantes y permanentes o bien fallecen durante el seguimiento.<sup>6</sup> Se estima que aproximadamente 1 de cada 6 personas adultas tendrán un ictus en nuestro medio y por tanto la frecuencia es algo menor que la media mundial. En España, el ictus supone la segunda causa de muerte, después de la cardiopatía isquémica y es la primera causa de muerte en mujeres.<sup>6</sup> Según el Instituto Nacional de Estadística, en 2006 se registraron 32.887 pacientes fallecidos por ictus en España de los cuales 19.038 fueron mujeres.<sup>7</sup> De los ingresos hospitalarios por causa neurológica se estima que un 70% es debido a un ictus.<sup>6</sup> La mortalidad hospitalaria por ictus oscila entre el 8 y 12% y la mortalidad a los 30 días se encuentra entre el 16 y 23%.<sup>7,8</sup> Los factores de riesgo asociados a peor pronóstico y mayor mortalidad en pacientes con ictus incluyen la edad avanzada, la gravedad del ictus, el sexo, la raza, el estado social y funcional previo, la hipertermia, la hiperglicemia, las cifras altas o bajas de presión arterial, la fibrilación auricular, la

insuficiencia cardíaca, la cardiopatía isquémica, la estenosis u oclusión de un vaso arterial persistente.<sup>7</sup>

El ictus se asocia a una serie de factores de riesgo, de los cuales algunos son “modificables” y otros son “no modificables” (ver tabla 1 en anexo 1).<sup>9</sup> Algunos de los factores aumentan tanto el riesgo de ictus isquémico como de hemorragia cerebral. En el caso de los factores genéticos, que clásicamente se han considerado como factores “no modificables”, cada vez existe mayor evidencia de que los factores ambientales pueden modificar el grado de expresión genética y por tanto hoy en día los factores genéticos se pueden considerar tanto “modificables” como “no modificables”.

### **1.3 Tipos de ictus**

El ictus se puede dividir en dos tipos. El más frecuente es la isquemia cerebral que supone aproximadamente un 87% de los casos, la hemorragia cerebral que supone un 13%, de los cuales 10% son hemorragias parenquimatosas y 3% hemorragias subaracnoideas, existiendo diferencias en la proporción del tipo de ictus según el área geográfica y el grupo étnico.<sup>11</sup>

### **1.4 Fisiopatología**

El ictus isquémico se produce por una reducción del flujo sanguíneo cerebral, también conocido como proceso de isquemia, en general por trombosis o embolismo de un vaso arterial proximal al tejido isquémico o bien por hipoperfusión por una causa cardíaca o sistémica.<sup>12</sup> Los tres mecanismos tienen en común el hecho que se produce una reducción del aporte de glucosa y oxígeno al tejido cerebral. Si la situación de isquemia persiste, se produce una lesión neuronal permanente.<sup>12</sup> En cambio, si se consigue restaurar el flujo sanguíneo cerebral se produce una reperfusión de la zona isquémica y es posible que se evite la muerte neuronal.<sup>12</sup> Como complicación de la reperfusión cerebral, en un porcentaje bajo de casos puede producirse una transformación hemorrágica del infarto.<sup>12</sup> Según el grado de transformación hemorrágica se puede producir de forma progresiva un daño indirecto mediante el edema cerebral perilesional y la disrupción de la barrera hematoencefálica.<sup>12</sup> La transformación hemorrágica del infarto se asocia a mal pronóstico funcional y vital.<sup>12</sup> Las causas de ictus se discutirán en el capítulo 1.5 pero en resumen se

incluye el ictus de causa cardioembólica, causa aterosclerótica, causa lacunar, causa inusual y causa indeterminada.

La hemorragia cerebral se refiere al sangrado espontáneo en el mismo parénquima cerebral que se suele producir por ruptura de arteriolas o pequeños vasos arteriales.<sup>13</sup> Durante los minutos y horas iniciales se produce el crecimiento del sangrado, que consiste en que inicialmente se forma un hematoma y que en caso de persistir el sangrado activo va acumulando sangre en su periferia.<sup>13</sup> El proceso de crecimiento del hematoma se limita hasta que la presión del tejido adyacente frena el crecimiento y consigue formar un tapón hemostático o bien porque el sangrado drena al sistema ventricular o espacio subaracnoideo.<sup>13</sup> Las causas principales de hemorragia cerebral espontánea son la hipertensión arterial, la angiopatía amiloide, el uso de fármacos anticoagulantes, malformaciones vasculares o el uso de drogas (cocaína, heroína).<sup>13</sup>

La hemorragia subaracnoidea consiste en un sangrado en el espacio subaracnoideo, que es el área entre la aracnoides y la piamadre que rodea el parénquima cerebral. Se produce en su mayoría de veces (80-90%) por la ruptura de un aneurisma arterial.<sup>14</sup> La hemorragia subaracnoidea no aneurismática es menos frecuente y se produce por diferentes causas tales como la diátesis hemorrágica, la angiopatía amiloide o el uso de drogas.<sup>14</sup>

### **1.5 Clasificación etiológica del ictus isquémico**

En la práctica clínica a los pacientes con ictus isquémico se les aplica un esquema de clasificación etiológica tras realizar un estudio completo. La clasificación más popular y con muy buena concordancia interobservador es la “Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment” (TOAST).<sup>15</sup> La clasificación TOAST se obtiene según los resultados de las características clínicas, resultados de las pruebas de imagen, estudio del estado del vaso arterial implicado en el ictus, estudio cardiológico y los resultados del análisis de laboratorio.<sup>15</sup>

Los cinco subtipos de ictus según la clasificación TOAST son la aterosclerosis de gran vaso (ictus aterotrombótico) 25-30%, el cardioembolismo (ictus cardioembólico) 23-36%, la enfermedad de pequeño vaso (ictus lacunar) 15-20%, ictus de etiología infrecuente (ictus de causa inusual) 6-15% y el ictus de causa indeterminada 8-30%.<sup>15,16</sup> A su vez, el ictus de causa indeterminada puede ser debido a que el estudio etiológico

completo es negativo (ictus criptogénico), o por coexistir dos o más causas potenciales de ictus, o como última opción por haber realizado un estudio etiológico incompleto.<sup>15</sup> Cada subtipo de ictus según la clasificación TOAST tiene un tratamiento preventivo distinto.<sup>17</sup>

Otras clasificaciones en la práctica clínica son la Causative Classification System (CCS)-TOAST, la Chinese Ischemic Stroke Subclassification (CISS) o la clasificación ASCO (Atherosclerosis, Small-vessel disease, Cardiac source, Other cause).<sup>18</sup>

## **1.6 Diagnóstico del ictus isquémico**

Los fundamentos del diagnóstico del ictus isquémico son la anamnesis y el examen físico.<sup>19</sup> Para el diagnóstico es importante identificar cómo se instauró la sintomatología y describir con detalles los síntomas neurológicos del paciente. El dato más frecuente de ictus es el inicio brusco de los síntomas que ocurre hasta en el 96% de los casos. De mayor a menor frecuencia los síntomas más frecuentes de ictus son la debilidad de una extremidad (54-63%), alteración del habla (53%), debilidad hemifacial (23%), hemihipoestesia (17-20%), cefalea (14%) o vértigo (13%).<sup>19</sup> Una vez se sospecha que la causa de la sintomatología puede ser un ictus es importante clarificar la cronología de los síntomas y el grado de dependencia del paciente. La cronología de los síntomas servirá para plantear o no tratamientos de reperfusión aguda (ver capítulo 1.8 relacionado con terapias de reperfusión). El grado de dependencia del paciente se suele evaluar en la práctica clínica según la escala modificada de Rankin (mRS).<sup>20</sup> La escala mRS es comúnmente utilizada para medir el grado de discapacidad o dependencia para realizar las actividades de la vida diaria. Requiere una entrevista estructurada para evitar la subjetividad. La escala mRS clasifica al paciente en diferentes grados de discapacidad (ver tabla 2 en anexo 2). En general, los tratamientos de reperfusión (capítulo 1.8) se indican con el objetivo de reducir la discapacidad a largo plazo.

Una vez la anamnesis identifica un posible ictus en la exploración física se aplica la escala “National Institutes of Health Stroke Scale” (NIHSS).<sup>21</sup> La escala NIHSS aporta información sobre la gravedad del ictus, ayuda a estimar si un paciente es candidato o no a una terapia de reperfusión, el riesgo de transformación hemorrágica en caso de ser tratado y finalmente aporta información pronóstica a largo plazo.<sup>21</sup> A continuación se

adjunta una figura (ver Figura 1 en anexo 3) en que se incluyen los ítems evaluados en la escala NIHSS.

La neuroimagen es la técnica que suele confirmar el diagnóstico de ictus. La técnica más usada es la tomografía computarizada (TC) craneal (ver ejemplo en Figura 2 en anexo 4).<sup>22</sup> La TC craneal nos permite diferenciar entre un ictus isquémico o una hemorragia cerebral y tiene la sensibilidad suficiente para detectar la gran mayoría de causas alternativas a ictus.<sup>22</sup> Sin embargo, la TC craneal presenta limitaciones de sensibilidad para detectar lesiones isquémicas de tamaño milimétrico o algunas lesiones de fosa posterior.<sup>22</sup> Son situaciones en las cuales se recomienda completar el estudio con una resonancia magnética (RM) cerebral.<sup>22</sup> Los signos incipientes de isquemia en la TC craneal incluyen signos directos de daño parenquimatoso como la pérdida de diferenciación entre la sustancia gris y blanca o la hipotenuación de ganglios basales, y signos indirectos de oclusión vascular como la hiperdensidad de un vaso arterial.<sup>22</sup> En el territorio anterior la escala Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) cuantifica de 0 a 10 los signos incipientes de isquemia en territorio de la arteria cerebral media (ver ejemplo en Figura 3 en anexo 5) y se resta 1 punto por cada territorio lesionado.<sup>23</sup> Una puntuación de 10 corresponde a un parénquima sin signos incipientes de isquemia, entre 6 y 7 se estima que un tercio del territorio de la arteria cerebral media se encuentra lesionado y puntuaciones menores de 6 se asocian a infartos extensos de mal pronóstico a pesar del tratamiento de reperusión.<sup>23</sup> La TC craneal multimodal incluye la realización de un estudio de perfusión y un angioTC.<sup>24</sup> El estudio de perfusión permite estimar la zona neuronal definitivamente lesionada (core del infarto), la zona que se puede evitar una lesión definitiva en caso de aplicar una terapia de reperusión (zona de penumbra isquémica), y estimar la colateralidad, que corresponde al grado de vasos próximos al área isquémica que ayudan a irrigar la zona de penumbra y que son independientes del vaso arterial obstruido.<sup>24</sup> La angioTC incluye los troncos supraaórticos y el estudio intracraneal, y permite identificar la oclusión de un gran vaso extra o intracraneal (ver ejemplo en Figura 4 en anexo 6).<sup>24</sup>

La RM cerebral multimodal (ver ejemplo en Figura 5 en anexo 7) incluye las secuencias de difusión que tienen una alta sensibilidad para detectar lesiones isquémicas agudas, incluso aquellas que son milimétricas o en fosa posterior, y puede diagnosticar de infarto

agudo hasta en un 50% de los accidentes isquémicos transitorios.<sup>25</sup> Las secuencias de T2 eco de gradiente y de imágenes de susceptibilidad son tan sensibles como la TC craneal en la detección de sangrados agudos y tiene una capacidad superior a la TC craneal en la detección de sangrados crónicos.<sup>24</sup> Al igual que la TC craneal multimodal, se puede realizar un estudio angiográfico y un estudio de perfusión.

### **1.7 Pronóstico**

La mortalidad global de cualquier tipo de ictus es de 15% al mes, 25% al año y 50% a los 5 años.<sup>26</sup> En el caso de la hemorragia cerebral la mortalidad al mes es del 25-40%, al año 55% y a los 5 años un 70%.<sup>27</sup> De los pacientes que sobreviven un 40% quedan con discapacidad (escala mRS entre 3 y 5) entre el primer mes y los 5 años posteriores al ictus.<sup>26</sup> Existen múltiples variables asociadas al pronóstico de las que destacan la edad, las secuelas del ictus (trastornos del lenguaje, debilidad braquial, la capacidad para deambular o no de forma autónoma), el grado de dependencia previo al ictus, la gravedad del ictus según la escala NIHSS, el subtipo de ictus, la recurrencia de ictus y el estado previo social y económico.<sup>26</sup>

El riesgo de recurrencia de ictus isquémico es del 10% al año, 25% a los 5 años y 40% a los 10 años.<sup>28</sup> El riesgo de recurrencia es aún mayor en el caso de aterosclerosis sintomática, factores de riesgo vascular, tabaquismo activo o mal cumplimiento terapéutico.<sup>28</sup> En la hemorragia cerebral la recurrencia anual es entre el 1 y 7%, siendo mayor en aquellos pacientes con hemorragia lobular y con mal control tensional.<sup>27</sup>

### **1.8 Generalidades del tratamiento del ictus isquémico**

**Tratamiento general de fase aguda.** El ingreso en una Unidad de Ictus especializada reduce la probabilidad de dependencia y muerte en comparación a otro tipo de unidades.<sup>29,30</sup> El beneficio de la Unidad de Ictus se basa en que los pacientes son evaluados de forma protocolizada por un equipo médico y de enfermería expertos en ictus, habituados a una serie de complicaciones neurológicas y médicas, además de iniciar una serie de cuidados básicos como el test de deglución, el estado nutricional, control tensional, control de glicemia, temperatura o aplicar un tratamiento preventivo adecuado según la etiología del ictus.<sup>30</sup>

**Reperusión de fase aguda.** El objetivo global del tratamiento de fase aguda en el ictus isquémico consiste en mejorar el pronóstico funcional y vital a largo plazo. Específicamente, la terapia de reperusión consiste en restaurar el flujo sanguíneo cerebral en las regiones con isquemia pero aún sin infarto. Los tratamientos de reperusión actuales son el “recombinant tissue plasminogen activator” (rt-PA) endovenoso, la tenecteplasa endovenosa y la terapia endovascular.<sup>29</sup> El tratamiento de elección del ictus isquémico dentro de las primeras 4 horas y media es el rt-PA endovenoso a la dosis de 0.9mg/kg (máximo 90mg) administrado 10% en bolus y 90% de la dosis en una perfusión de 1 hora.<sup>31</sup> Es un tratamiento que aumenta la probabilidad de buen pronóstico funcional e independencia (escala mRS 0-1) a largo plazo, y a pesar de aumentar el riesgo de transformación hemorrágica no aumenta el riesgo de mortalidad.<sup>31</sup> La dosis de 0.6mg/kg ha demostrado una eficacia similar y menor riesgo de transformación hemorrágica.<sup>32</sup> Recientemente, la tenecteplasa endovenosa a dosis 0.25mg/kg (máximo 25mg) ha demostrado una eficacia y seguridad muy similar al rt-PA en términos de pronóstico funcional, vital y riesgo de transformación hemorrágica.<sup>33</sup> La terapia endovascular se indica en pacientes con ictus isquémico con una oclusión de un gran vaso arterial de circulación anterior.<sup>29,34,35,36</sup> Se puede plantear dentro de las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas según criterios clínicos (estado sociofuncional, puntuación de la escala NIHSS) y el estado del parénquima cerebral según los estudios de neuroimagen multimodal.<sup>35,36</sup> En la figura 6 (ver anexo 8) se resume en un algoritmo las indicaciones para realizar terapia endovascular.<sup>34-36</sup>

**Tratamiento preventivo.** Después de un ictus isquémico un tratamiento preventivo puede reducir el riesgo de recurrencia precoz hasta un 80%.<sup>17,37</sup> Como opciones se dispone de terapia antiagregante (aspirina, clopidogrel, aspirina junto a dipiridamol de liberación retardada, ticagrelor), anticoagulante (warfarina, acenocumarol, anticoagulantes directos) y estatinas (principalmente atorvastatina). Según la causa específica del ictus isquémico el tratamiento preventivo puede variar.<sup>17,37</sup>

Ictus cardioembólico. El tratamiento preventivo de ictus de causa cardioembolígena puede variar según la causa específica. En caso de fibrilación auricular se recomienda iniciar fármacos anticoagulantes orales (antivitamina K o anticoagulantes directos). En caso de transformación hemorrágica o infartos extensos o con presión arterial elevada se



recomienda diferir el inicio de la anticoagulación unas 2 semanas. Los anticoagulantes parenterales (heparina sódica o bajo peso molecular) se reservan para aquellos casos de trombo intracardiaco o trombosis valvular.<sup>17,37</sup>

Ictus aterotrombótico. Aquellos pacientes con ictus debido a estenosis de arteria carótida interna extracraneal se iniciará tratamiento con antiagregantes, estatinas y terapia de revascularización carotídea (stent de arteria carotídea o endarterectomía carotídea). En el caso de estenosis intracraneal sintomática debido a aterosclerosis se recomienda estatinas de forma indefinida, doble antiagregación (aspirina y clopidogrel) durante 90 días, seguido de monoantiagregación.<sup>17,37</sup>

Ictus lacunar e ictus de causa indeterminada. En aquellos casos con NIHSS<4 se recomienda inicialmente doble antiagregación de 21 a 90 días junto a estatinas.<sup>38,39</sup> Si la puntuación de la escala NIHSS es mayor se recomienda monoantiagregación, estatinas y optimizar el control de factores de riesgo vascular. En el caso de ictus de etiología lacunar, se recomienda optimizar el control de presión arterial sistólica con valores menores a 130mmHg.<sup>17,37</sup>

## **2. Fibrinólisis endovenosa en el ictus isquémico**

### **2.1 Generalidades y evidencia científica actual**

El activador tisular del plasminógeno (t-PA) es una serina proteasa que actúa mejorando la conversión de plasminógeno inactivo a plasmina activa. La plasmina actúa sobre los coágulos de fibrina, causando su disolución y lisis. La actividad de t-PA mejora mucho en presencia de fibrina, aumentando la fibrinólisis específicamente en el sitio de trombosis.<sup>40,41</sup> In vivo, el t-PA es liberado por las células endoteliales; en cambio el t-PA administrado exógenamente se deriva de la aplicación de tecnología de ADN recombinante, y por lo tanto se designa como t-PA recombinante (rt-PA). La figura 7 (ver anexo 9) resume el mecanismo de acción del t-PA.

A diferencia de los activadores de plasminógeno de primera generación tales como estreptoquinasa y uroquinasa, rt-PA es selectivo de fibrina y activa preferentemente el plasminógeno unido a fibrina. Aunque el rt-PA está inhibido por el inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1) en plasma, la capacidad de PAI-1 para unirse a

rt-PA es superada rápidamente cuando se administra el medicamento sistémicamente, lo que aumenta el riesgo de hemorragia.<sup>42</sup> La vida media de rt-PA en la circulación es aproximadamente 4 minutos, pero el efecto fisiológico puede durar más como consecuencia de la unión a la fibrina.

En 1996, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de rt-PA intravenoso para tratamiento del ictus isquémico agudo después de la publicación de los estudios del “National Institute of Neurological Disorders and Stroke” (NINDS) con rt-PA,<sup>43,44</sup> en los cuales se demostró que el rt-PA iniciado dentro de las 3 primeras horas desde el inicio de los síntomas se asoció a una mejoría completa o casi completa a los 90 días y que persistía al año de seguimiento.<sup>44</sup> Posteriormente en los ensayos “European Cooperative Acute Stroke Study” (ECASS I, II, y III) se demostró que aquellos pacientes con ictus isquémico tratados con rt-PA en el margen de las primeras 4 horas y media tuvieron una mayor probabilidad de tener un estado funcional favorable (definido como escala mRS 0-1) a los 90 días de seguimiento.<sup>29,45,46</sup> Finalmente, en el estudio “Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits” (EXTEND)<sup>47</sup> se demostró que el tratamiento con rt-PA en pacientes con ictus isquémico con un inicio de los síntomas entre 4.5 y 9 horas, y además con tejido cerebral salvable según estudios automatizados de perfusión, se asoció a mayor probabilidad de independencia funcional (escala mRS 0-1) a los 90 días de seguimiento. Sin embargo, el grupo tratado con rt-PA mostró un aumento no significativo de hemorragia cerebral sintomática.

Un metaanálisis en 2014<sup>46</sup> evaluó datos de 6.756 pacientes con ictus aleatorizados a rt-PA vs placebo en los ensayos NINDS, ATLANTIS, ECASS (I, II y III), EPITHET e IST-3. El endpoint primario fue una escala mRS de 0-1 a los 90 días de seguimiento. Se demostró que durante las 3 primeras horas un 33% de pacientes con ictus tratados con rt-PA tienen un buen pronóstico respecto a un 23% para el grupo control (Odds ratio [OR] 1.75, intervalo de confianza 95% 1.35-2.27). En el periodo entre 3 y 4.5 horas el resultado fue 35% en el grupo rt-PA respecto a 30% en el grupo control (OR 1.26, intervalo de confianza 95% 1.05-1.51). El beneficio de administrar rt-PA fue similar independientemente de la edad o gravedad del ictus. Sin embargo, el tratamiento con rt-PA aumenta el riesgo de hemorragia intracraneal (6.8% respecto a 1.3% en el grupo control) a un OR 5.55, intervalo de confianza 95% 4.01-7.70. La mortalidad a los 90 días

no fue diferente estadísticamente entre los pacientes tratados o los controles (OR 1.11, intervalo de confianza 95% 0.99-1.25). Un subestudio<sup>48</sup> derivado del metaanálisis de 2014<sup>46</sup> demostró que si el objetivo es tener una escala mRS de 0-1 a los 90 días, el número de pacientes que es necesario para tratar (NNT) es de 10 si se inicia el tratamiento con rt-PA en las primeras 3 horas y de 19 si se administra el tratamiento entre las 3 y 4.5 horas. En relación a efectos adversos, el número de pacientes necesarios para observar un efecto adverso es de 19 para transformación hemorrágica sintomática y de 71 para mortalidad a los 90 días de seguimiento.

## **2.2 Indicaciones y contraindicaciones del tratamiento fibrinolítico**

Ver Tabla 3 (anexo 10) donde se resumen las indicaciones y contraindicaciones del tratamiento fibrinolítico endovenoso en el ictus isquémico

## **2.3 Complicaciones del tratamiento fibrinolítico**

Dentro de las complicaciones del tratamiento fibrinolítico, la más grave es la hemorragia cerebral sintomática. Otras complicaciones a destacar son la hemorragia cerebral asintomática, sangrados sistémicos, y el angioedema.

La hemorragia cerebral por fibrinolíticos ocurre en un 5 a 7% de los pacientes.<sup>29,53,54</sup> En un capítulo posterior se ampliará la información sobre esta complicación. En la práctica médica, se suele sospechar ante pacientes tratados con rt-PA endovenoso que durante las primeras 24 horas inician un empeoramiento neurológico con depresión del nivel de consciencia, náuseas y vómitos. El manejo consiste en parar el tratamiento fibrinolítico, realizar una prueba de neuroimagen para diagnosticar la complicación y una analítica para revisar los tiempos de coagulación, fibrinógeno y recuento plaquetario.<sup>34,52,53,54</sup>

Los tratamientos actuales no han demostrado eficacia e incluyen crioprecipitados (10 unidades en 10-30 minutos y administrar más hasta conseguir un fibrinógeno entre 150 y 200mg/dl), ácido tranexámico (10-15mg/kg en 20 minutos cada 8 horas hasta resolver el sangrado), plasma fresco congelado o factor VIIa. En aquellos casos que tomaban anticoagulantes antivitaminas K se suele complementar con complejo protrombínico y vitamina K.<sup>34,52,53,54</sup> Finalmente, algunos pacientes requerirán un tratamiento neuroquirúrgico.<sup>34,52,53,54</sup>

La hemorragia sistémica suele ser leve y no requiere tratamiento. La forma más habitual de debut es un sangrado a través de una vía, equimosis en áreas expuestas a presión o sangrado gingival.<sup>55</sup> Los sangrados más graves son a nivel gastrointestinal o genitourinario y como tratamiento requerirá parar la fibrinólisis y administrar un tratamiento similar al indicado en hemorragia cerebral (crioprecipitados, ácido tranexámico, plasma fresco congelado o factor VIIa).<sup>55</sup>

El angioedema orolingual ocurre en un 1-8% de los pacientes tratados con rt-PA endovenoso. Suele ser leve, transitorio y contralateral al ictus isquémico. Los factores de riesgo son la toma de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y lesiones isquémicas en el córtex insular y frontal. No suele requerir tratamiento. En casos graves puede provocar insuficiencia respiratoria y requerir intubación por lo que el tratamiento básico es proteger la vía aérea además de parar el rt-PA, rápidamente administrar metilprednisolona, adrenalina y ranitidina. Si es un angioedema refractario, el tratamiento consiste en icatibant o plasma con inhibidor de C1.<sup>55</sup>

### **3. Transformación hemorrágica posterior al tratamiento fibrinolítico**

#### **3.1 Concepto**

La transformación hemorrágica es frecuente pero su incidencia es muy variable según la clasificación que se utilice. Se produce por extravasación de sangre, en general a nivel de la zona infartada, ya que es una zona donde hay disfunción endotelial y un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.<sup>56</sup> Debido a la mayor densidad de capilares, la localización de la transformación hemorrágica suele ser en la sustancia gris profunda y en el córtex cerebral.<sup>57</sup> El rt-PA, a parte de tener propiedades relacionadas con la lisis de un coágulo rico en fibrina que favorece la reperfusión de un tejido cerebral isquémico, puede tener otras propiedades de señalización relacionadas con la transformación hemorrágica. El rt-PA y el infarto cerebral inician una respuesta sistémica relacionada con la inflamación, la alteración de factores de coagulación, y con la expresión de la metaloproteinasa de la matriz 9 (MMP-9).<sup>57</sup> Además, existe una influencia genética riesgo de transformación hemorrágica.<sup>57,58</sup> La figura 8 (ver anexo 11) resume algunos de los mecanismos moleculares relacionados con la transformación hemorrágica.

A nivel clínico la mayoría de transformaciones hemorrágicas no provocan cambios en la sintomatología ya que se producen sobre un tejido necrótico.<sup>56</sup> Al administrar rt-PA existe un mayor riesgo de transformación hemorrágica.<sup>56,57,59</sup> La importancia de que la transformación hemorrágica sea sintomática o no radica en que puede empeorar el pronóstico funcional y vital.<sup>57,59</sup> En los estudios del NINDS<sup>43,44</sup> se definió transformación hemorrágica como cualquier hemorragia documentada por TC craneal y que a juicio del investigador clínico se relaciona con el deterioro del paciente en las 36 horas posteriores de la administración de rt-PA. En la tabla 4 (anexo 12) se resumen varias definiciones de transformación hemorrágica según diferentes ensayos clínicos y otros estudios.<sup>54</sup>

### 3.2 Clasificación de la transformación hemorrágica

Pessin et al.<sup>60</sup> propusieron por primera vez diferenciar entre infartos hemorrágicos (HI) y hemorragia parenquimatosa (PH) basándose en el aspecto radiológico de las lesiones. Actualmente existen diferentes clasificaciones (tabla 5 en anexo 13) en función de si provocan o no efecto masa y su aspecto radiológico (figura 9 en anexo 14). Las clasificaciones más usadas son la del grupo de estudio NINDS<sup>43,44</sup> y la de los ensayos clínicos ECASS.<sup>45</sup>

Existe un tipo de transformación hemorrágica adicional que debido a su escasa frecuencia no se incluye en las clasificaciones del NINDS y ECAAS. Posteriormente en las clasificaciones SITS-MOSTS y Heidelberg si que se incluyó.<sup>54,59,61</sup> Se trata de la hemorragia remota (rPH), que es aquella que se produce en áreas distintas al área de isquemia después de administrar fibrinólisis (figura 10 en anexo 15).<sup>59</sup>

### 3.3 Frecuencia, fisiopatología y pronóstico general

**Infarto hemorrágico.** El infarto hemorrágico es frecuente en la TC craneal de control a las 22-36 horas desde el rt-PA (5.4% IH1 y 4.0% IH2),<sup>61</sup> pero no se relaciona con el pronóstico a los 90 días posteriores al tratamiento fibrinolítico.<sup>45,57,59</sup> Se relaciona con la gravedad clínica según la escala NIHSS, con los cambios radiológicos precoces en la TC craneal y se considera independiente de administrar rt-PA.<sup>45,57,59</sup> De hecho, en los ensayos ECASS<sup>45</sup> la incidencia de infarto hemorrágico fue mayor en el grupo placebo que en el grupo tratado con rt-PA. Hoy en día se considera que el infarto hemorrágico forma parte de la historia natural de un infarto cerebral en el cual, al haber una

reperusión sobre un tejido con ruptura de barrera hematoencefálica existe extravasación de sangre de forma limitada. Al ser un indicador de reperusión se suele relacionar con buen pronóstico<sup>57,59</sup>.

**Hemorragia parenquimatosa.** La frecuencia en la TC craneal de control a las 22-36 horas para PH1 y PH2 es 2.6% y 2.5% respectivamente.<sup>61</sup> A diferencia del infarto hemorrágico, la transformación hemorrágica parenquimatosa tipo 2 (PH2) empeora el pronóstico funcional y vital.<sup>57,59</sup> La definición de transformación hemorrágica sintomática (tabla 4) es variable según diferentes estudios y registros pero en general suelen ser transformaciones hemorrágicas tipo PH2.<sup>61</sup> La frecuencia de transformación hemorrágica sintomática varía entre 2.2% (SITS-MOSTS), 4.6% (ECASS I) a 8.8% (ECASS II).<sup>61</sup> Los principales factores de riesgo de la hemorragia parenquimatosa son la edad, mayor gravedad clínica según la escala NIHSS, la hiperglicemia, tratar con rt-PA sin seguir las indicaciones clásicas, tener un cierto grado de hipodensidad, la coagulopatía por consumo, o el uso previo de antiagregantes o anticoagulantes.<sup>57,59,62,63</sup>

### **3.4 Factores de riesgo y modelos de predicción de transformación hemorrágica**

Existen múltiples factores de riesgo de transformación hemorrágica, aunque de forma aislada no implican cambios terapéuticos. Existen diferentes modelos predictivos pero ninguno es completamente eficaz.

**Edad.** En un metaanálisis de 55 estudios se encontró una asociación entre la edad avanzada y un mayor riesgo de transformación hemorrágica.<sup>61</sup> No obstante, en el Third International Stroke Trial (IST-3),<sup>64</sup> en el cual 53% de los pacientes eran mayores de 80 años no se encontró un mayor riesgo. En la práctica clínica los pacientes mayores con ictus se benefician del tratamiento fibrinolítico pero tienen un mayor riesgo de transformación hemorrágica.<sup>57</sup>

**Causa de ictus.** El ictus cardioembólico se asocia a oclusiones de gran vaso, con infartos de mayor tamaño, con mayor probabilidad de claudicación de vasos colaterales e ictus de peor pronóstico funcional.<sup>57</sup> Espontáneamente, es decir sin tratamiento fibrinolítico, el hecho de ser una causa cardioembólica predispone a mayor riesgo de transformación hemorrágica durante las primeras 24 horas (5%) y días posteriores (10%).<sup>65</sup> Además, son

pacientes que suelen estar anticoagulados aumentando así el riesgo de transformación hemorrágica.<sup>66</sup>

**Gravedad del ictus.** La escala NIHSS nos ayuda a estimar la gravedad del ictus y de forma indirecta una mayor puntuación en la escala NIHSS es indicativa de infartos de mayor tamaño y de peor pronóstico.<sup>57,62</sup> En la mayoría de las escalas de predicción de transformación hemorrágica se incluye la puntuación NIHSS (ver tabla 6).<sup>54</sup>

**Parámetros de la neuroimagen.** En la TC craneal la presencia de una hipodensidad sugestiva de un infarto subagudo en las primeras 5 horas de evolución de los síntomas se asocia a que un 77% de los pacientes tengan transformación hemorrágica.<sup>67</sup> Los signos incipientes de isquemia evaluados mediante la escala ASPECTS se asocian a transformación hemorrágica en caso de tener una puntuación menor a 7, que equivale aproximadamente a una lesión establecida mayor de 1/3 del territorio de la arteria cerebral media.<sup>67</sup> Otros factores adicionales son un mayor grado de leucoaraiosis y un mayor tamaño de infarto en los estudios de perfusión.<sup>57</sup> En la RM cerebral se asocia a un mayor riesgo de transformación hemorrágica una mayor lesión en secuencias de difusión junto a escaso volumen o flujo sanguíneo cerebral, o la captación de contraste con gadolinio como marcador de ruptura de la barrera hematoencefálica. El hallazgo de microsangrados y su asociación con transformación hemorrágica no está claro ya que hay estudios a favor y en contra, por lo que se requieren estudios adicionales y análisis de subgrupos tanto de microsangrados como de tipos de transformación hemorrágica.<sup>57</sup>

**Fármacos.** En un metaanálisis<sup>62</sup> se demostró que los pacientes que tomaban **antiagregantes** (sobre todo aspirina) y eran tratados con fibrinólisis tenían el doble de riesgo de tener una hemorragia cerebral sintomática. Sin embargo, también se ha demostrado que aquellos pacientes tratados con antiagregantes tienen mayor tasa de recanalización arterial y tienen un mejor pronóstico. Por tanto, en global tomar un antiagregante no es una contraindicación.<sup>62,63</sup> En estudios derivados de dos registros diferentes,<sup>68,69</sup> se demostró que la doble antiagregación, siendo la combinación más frecuente aspirina y clopidogrel, se asocia a un riesgo de hemorragia cerebral sintomática del 13.4-20.6% posterior a la fibrinólisis, pero tampoco se considera una contraindicación. En aquellos pacientes que toman anticoagulación oral antivitamina K y con INR menor de 1.7, en un estudio se estimó un riesgo 10 veces mayor de

transformación hemorrágica sintomática posterior a rt-PA endovenoso, rt-PA intraarterial o trombectomía mecánica.<sup>70</sup>

**Factores relacionados con la fibrinólisis.** Un mayor tiempo de oclusión arterial y de una arteria de mayor calibre se asocia a un tamaño de infarto mayor, con mayor lesión endotelial, mayor ruptura de barrera hematoencefálica y por tanto, mayor riesgo de transformación hemorrágica.<sup>57</sup> El tipo de fibrinolítico no se asocia a diferencias en el riesgo de transformación hemorrágica pero el riesgo de transformación hemorrágica es mayor a más dosis de fibrinolítico.<sup>57,71</sup>

**Parámetros sistémicos.** En relación con la **hipertensión**, en el estudio EPITHET,<sup>72</sup> en el cual se administraba rt-PA endovenoso en las 3-6 horas desde el inicio de los síntomas, encontraron que la elevación de la presión sistólica durante las primeras 24 horas se asociaba a transformación hemorrágica. El antecedente de hipertensión también se considera un factor de riesgo de transformación hemorrágica.<sup>62</sup> La **fiebre** empeora el pronóstico de cualquier ictus y además se asocia a mayor riesgo de transformación hemorrágica.<sup>57</sup> La **hiperglicemia** en el ictus agudo se asocia con un estado pro-oxidativo, pro-inflamatorio y pro-coagulante, además de mayores niveles de **metaloproteinasa 9** como marcador de disfunción de la barrera hematoencefálica que se asocia a transformación hemorrágica.<sup>57</sup> La **hiperglicemia** basal y a las 24 horas desde el inicio del tratamiento con rt-PA se asocia a hemorragia cerebral sintomática, muerte y peor pronóstico.<sup>73</sup> Los **niveles basales reducidos de colesterol LDL** (low density lipoprotein) con o sin toma de **estatinas** se asocian a mayor riesgo de transformación hemorrágica después de recibir rt-PA endovenoso aunque se requieren estudios adicionales para confirmar la asociación.<sup>74,75</sup>

Considerando los múltiples factores de riesgo se han creado múltiples escalas predictivas sobre el riesgo individual de transformación hemorrágica validadas en diferentes poblaciones, y con buen valor predictivo (ver tabla 6 en anexo 16).<sup>54</sup> No obstante, aunque la puntuación que se obtiene permite estimar el riesgo de transformación hemorrágica no se justifica no administrar el tratamiento fibrinolítico.

## 4. Microsangrados cerebrales

### 4.1 Concepto



Los microsangrados son lesiones milimétricas (2-10 mm), redondeadas, que se visualizan como una hiposeñal en la secuencias de T2 eco-gradiente o imágenes de susceptibilidad magnética en la resonancia magnética cerebral (Figura 11 en anexo 17).<sup>76,77</sup> A nivel histológico corresponden a macrófagos cargados de hemosiderina y microvasos con fibrohialinosis, es decir, a zonas de extravasación focal de componentes sanguíneos (hemosiderina, desoxihemoglobina y ferritina).<sup>76,77</sup> No obstante, existen mecanismos “no hemorrágicos” asociados a la formación de microsangrados, incluyendo los depósitos de hierro generados por la isquemia o fagocitosis de microémbolos ricos en glóbulos rojos que se encuentran en el espacio perivascular, pseudocalcificaciones vasculares, o microaneurismas.<sup>76-78</sup> En estudios patológicos, los microsangrados se suelen producir adyacentes a capilares, pequeñas arterias o arteriolas.<sup>79</sup> En pacientes con angiopatía amiloide la extravasación de sangre se produce a través de paredes vasculares frágiles, con depósitos de  $\beta$ -amiloide e inflamación.<sup>80</sup> Se correlaciona con la edad avanzada, el deterioro cognitivo y algunos investigadores lo consideran una microangiopatía con tendencia a sangrar y por tanto con alto riesgo de hemorragia cerebral.<sup>77</sup> Los sangrados parenquimatosos crónicos, calcificaciones, malformaciones vasculares, pequeños vasos corticales o hemangiomas se pueden confundir con microsangrados.<sup>77</sup>

#### **4.2 Frecuencia**

En pacientes sin historia de ictus la frecuencia aproximada de microsangrados es del 3-7%.<sup>77</sup> Los factores de riesgo principales de tener microsangrados son la edad avanzada y la hipertensión.<sup>77</sup> No existe una relación clara entre la diabetes mellitus y los microsangrados, mientras que los niveles bajos de colesterol LDL se correlacionan con microsangrados de localización lobular.<sup>77,81</sup> En estudios poblacionales de pacientes sin evidencia de enfermedad neurológica entre 60-69 años la frecuencia de microsangrados es de 17.8%, en 70-79 años de 31.3% y de 38.3% en pacientes de 80 a 97 años.<sup>81</sup>

En pacientes con ictus isquémico la frecuencia de microsangrados es muy variable (12.2-70%) en función de la causa de ictus, tipo de población estudiada o parámetros de la resonancia magnética cerebral.<sup>77</sup> Por ejemplo, es menos frecuente encontrar microsangrados en ictus cardioembólico que en lacunar, sugiriendo que la microangiopatía juega un papel en su génesis.<sup>82</sup>

En pacientes con hemorragia cerebral espontánea, la frecuencia de microsangrados es mayor (50-80%).<sup>77</sup> Los factores de riesgo son la raza (mayor en población asiática), un mayor volumen de hematoma, la angiopatía amiloide (en la cual se producen los microsangrados a nivel lobular) y la presencia del alelo APOE ε4 (microsangrados a nivel lobular).<sup>77</sup>

### **4.3 Implicaciones clínicas de los microsangrados en la fase aguda del ictus**

En varios estudios se ha reportado que tener microsangrados y una mayor carga de microsangrados en pacientes con ictus se asocia a mayor riesgo de hemorragia cerebral durante el seguimiento.<sup>77</sup> Además, en el caso de tener hemorragia cerebral se asocia a un mayor volumen y crecimiento del hematoma.<sup>83,84</sup>

En pacientes tratados con rt-PA existe controversia sobre si los microsangrados se asocian a mayor riesgo de transformación hemorrágica. En una serie de 100 pacientes con ictus isquémico tratados con rt-PA, la presencia de microsangrados se asoció a transformación hemorrágica y en otro estudio se describió que la transformación hemorrágica se producía en regiones donde se encontraban los microsangrados.<sup>85,86</sup> Contrariamente, un estudio retrospectivo de 279 pacientes con ictus isquémico agudo no encontró asociación entre la presencia y el número de microsangrados con el riesgo de transformación hemorrágica.<sup>87</sup> En otro estudio de 1034 pacientes tampoco encontraron asociación entre microsangrados y transformación hemorrágica.<sup>88</sup> En un estudio de 13 centros de Europa, América del Norte y Asia no encontraron asociación entre el riesgo de transformación hemorrágica y microsangrados.<sup>89</sup> Un metanálisis<sup>90</sup> posterior indicó que los análisis publicados tenían sesgo y un poder limitado, e identificó un mayor riesgo de transformación hemorrágica sintomática en pacientes con microsangrados (OR, 1.98; intervalo de confianza 95% 0.90-4.35). A pesar de estos hallazgos, y en ausencia de ensayos clínicos, tener microsangrados no se considera una contraindicación para tratar con rt-PA a pacientes con ictus isquémico. Probablemente, las diferencias entre los estudios se deben a que los microsangrados tienen diferentes mecanismos patológicos. En el caso de hemorragia cerebral en pacientes con microsangrados, se puede considerar que los pacientes presentan una vasculopatía cerebral en grado avanzado con vasos afectados por lipohialinosis y microaneurismas provocados por la hipertensión crónica o bien por el propio depósito amiloide.<sup>77</sup> Sin embargo, en el ictus isquémico los vasos no tienen el

mismo grado de tendencia a la ruptura del vaso arterial o capilar y la transformación hemorrágica se produce en vasos relativamente sanos.<sup>77</sup>

## **5. Angiopatía amiloide cerebral**

### **5.1 Marcadores radiológicos de angiopatía amiloide cerebral**

La hemorragia cerebral es la complicación clínica más devastadora de la angiopatía amiloide. No obstante, existen una serie de marcadores radiológicos que indirectamente indican la presencia angiopatía amiloide y que posiblemente en el futuro serán los marcadores para plantear tratamientos que disminuyan el riesgo de hemorragia cerebral.

**Microsangrados cerebrales** (Figura 12A en anexo 18). En los capítulos 4.1-4.3 se define el concepto de microsangrados e implicaciones clínicas. Los microsangrados localizados estrictamente a nivel lobular se consideran asociados a vasculopatía por angiopatía amiloide. No obstante, no todo microsangrado corresponde a vasculopatía ya que existen falsos positivos y según los parámetros que se utilicen en la resonancia magnética puede variar su detección, siendo mayor en resonancias de 3 Teslas o en secuencias de imágenes de susceptibilidad.<sup>91</sup>

**Siderosis superficial** (Figura 12B en anexo 18). Son sangrados espontáneos en la convexidad adyacente a los surcos cerebrales. Se asocia a angiopatía amiloide, déficits neurológicos transitorios llamados “amyloid spells”, y a mayor riesgo de hemorragia cerebral durante el seguimiento.<sup>91,92</sup>

**Lesiones en sustancia blanca o leucoaraiosis** (Figura 12C en anexo 18). Son fenómenos hipóxico-isquémicos crónicos, leucoencefalopatía microangiopática o alteraciones en la densidad en la sustancia blanca profunda o periventricular que se visualizan en secuencias FLAIR de la resonancia magnética cerebral y corresponden a un fenómeno asociado a la edad avanzada. Sin embargo, el grado de leucoaraiosis es mayor en pacientes con angiopatía amiloide, y además el aumento de leucoaraiosis durante el seguimiento es mayor en pacientes con angiopatía amiloide. Otro dato sugestivo es el gradiente de leucoaraiosis, ya que el volumen de leucoaraiosis es mayor en la región parietoccipital que en las regiones frontales.<sup>91,93</sup>

**Microinfartos corticales** (Figura 12D y 12E en anexo 18). Aquellos pacientes con angiopatía amiloide avanzada pueden presentar lesiones milimétricas en secuencias de difusión que corresponden a microinfartos y se observa en un 10-20% de los pacientes con hemorragia cerebral espontánea asociada a angiopatía amiloide.<sup>91</sup>

**Espacios perivascuales aumentados o espacios de Virchow Robin.** Son espacios alrededor de pequeños vasos parenquimatosos que se producen por acúmulo de fluidos intersticiales y se asocian con la gravedad de la microangiopatía. En el caso de la angiopatía amiloide cerebral los espacios perivascuales aumentan a nivel del centro semioval.<sup>91</sup>

## **5.2 Fibrinólisis y angiopatía amiloide**

La hemorragia cerebral es la complicación médica más temida de cualquier tratamiento fibrinolítico, ya sea en el ictus isquémico, en el infarto de miocardio o en el tromboembolismo pulmonar. Una de las causas que explican el riesgo de hemorragia cerebral por fibrinolíticos es la angiopatía amiloide.<sup>94</sup> No obstante, durante los primeros años de la administración de los fibrinolíticos no se habían descrito los marcadores de angiopatía amiloide. En un estudio con pacientes con tomografía por emisión de positrones con el componente B de Pittsburgh (PiB-PET) se observó que la hemorragia cerebral ocurría preferentemente en áreas con mayor acúmulo de proteína  $\beta$ -amilode.<sup>95</sup> En pacientes con ictus isquémico tratados con rt-PA y con mayor componente de amiloide según el PiB-PET tenían un mayor riesgo de hemorragia cerebral.<sup>95</sup> En una revisión de 2004,<sup>94</sup> se describieron 10 pacientes con hemorragia cerebral después de ser tratados con fibrinólisis endovenosa por un infarto de miocardio. De los 10, en 9 de ellos la hemorragia fue multifocal lobular y en 7 se demostró que tenían angiopatía amiloide. Este estudio<sup>94</sup> sugiere que la rPH en el ictus isquémico podría tener una fisiopatología relacionada con la angiopatía amiloide. Una de las explicaciones del mayor riesgo de transformación hemorrágica es que la proteína  $\beta$ -amilode puede liberar metaloproteinasa 9 de los neutrófilos, una endopeptidasa asociada a mayor riesgo de hemorragia cerebral.<sup>96</sup>

Actualmente, gracias a los marcadores de neuroimagen en la resonancia magnética de angiopatía amiloide tales como los microsangrados lobulares, los microinfartos corticales,

leucoaraiosis, siderosis superficial o los espacios perivasculares se podría llegar a investigar su asociación con los distintos tipos de transformación hemorrágica.

## **6. Hemorragia Remota posterior a la fibrinólisis endovenosa**

En el momento de la realización de la tesis actual existía escasa literatura científica en relación a la rPH. Su frecuencia es variable (aproximadamente 3% en la TC de control 22-36 horas).<sup>61</sup> Puede ser única o múltiple, con o sin efecto masa. Las hipótesis actuales relacionan la rPH con la administración del rt-PA endovenoso, además de malformaciones vasculares, discrasias sanguíneas, neoplasias, vasculitis, trombosis venosa, vasculopatías cerebrales (en especial angiopatía amiloide cerebral), o infartos embólicos silentes no visibles en la TC craneal.<sup>57,59,94</sup> Tan solo un estudio multicéntrico analizó posibles factores de riesgo encontrando una mínima asociación con ictus previo y edad avanzada.<sup>97</sup> Sin embargo, en este estudio multicéntrico<sup>97</sup> ninguno de los factores que se hipotetizaban como causas de rPH fueron analizados al ser un estudio de diseño retrospectivo basado una base de datos general de ictus. Dado que no existen estudios ni registros dedicados a rPH en el momento del diseño del trabajo de la presente tesis se consideraba una complicación completamente impredecible mediante tan solo datos clínicos y hallazgos radiológicos de la TC craneal.

El pronóstico de la rPH es desconocido pero al lesionar regiones cerebrales distintas a la lesión isquémica principal se piensa que puede empeorar el pronóstico funcional y vital. Es destacable un estudio retrospectivo de 210 pacientes consecutivos con ictus tratados con rt-PA endovenoso reportó 7 pacientes (3.3%) con rPH. No encontraron factores de riesgo y todos los pacientes con rPH tuvieron un mal pronóstico funcional (en su estudio definido como una escala mRS de 2 a 6 a los 3 meses de seguimiento) y una mortalidad del 57%.<sup>98</sup>

## **Hipótesis**

1. La hemorragia remota se asocia a marcadores de angiopatía amiloide evaluados por RM cerebral tales como los microsangrados lobulares, la siderosis superficial, o un mayor grado de leucoaraiosis.
2. El hecho de tener una transformación hemorrágica en áreas neuronales previamente sanas, tal y como ocurre en la hemorragia remota, empeorará el pronóstico funcional y vital de los pacientes.
3. En analogía con la hemorragia cerebral espontánea, es posible que los factores de riesgo sean diferentes en función de si la topografía de la hemorragia remota es profunda o lobular. En el caso de las hemorragias remotas lobulares probablemente se encuentre una asociación con marcadores indirectos de angiopatía amiloide por RM cerebral y en el caso de las hemorragias remotas de localización profunda probablemente se encuentre asociación con crisis hipertensivas, hipertensión crónica o signos objetivos de vasculopatía hipertensiva como los microsangrados de localización profunda.



## **Objetivos:**

### **Objetivo principal:**

Investigar si existen factores de riesgo demográficos, clínicos y radiológicos asociados a la hemorragia remota posterior al tratamiento con rt-PA endovenoso en el ictus agudo. Específicamente analizar si los marcadores indirectos de la angiopatía amiloide tales como los microsangrados lobulares, la siderosis superficial, o un mayor grado de leucoaraiosis, se asocian a hemorragia remota.

### **Objetivos secundarios:**

1. Investigar la frecuencia de la hemorragia remota posterior al tratamiento con rt-PA endovenoso en el ictus isquémico agudo. Además, analizar la frecuencia de hemorragia remota con o sin transformación hemorrágica local, hemorragia remota única o múltiple, y la hemorragia remota de localización profunda o lobular.
2. Estudiar el pronóstico funcional y vital de los pacientes con hemorragia remota posterior a rt-PA endovenoso en el ictus agudo a los 3 meses de seguimiento.
3. Analizar si el perfil de factores de riesgo de las hemorragias remotas de localización profunda y lobular difieren entre sí.





## **Resultados**



## **Resultados trabajo número 1**

**Remote intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis:  
results from a multicenter study**



# Remote Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis

## Results From a Multicenter Study

Luis Prats-Sánchez, MD; Pol Camps-Renom, MD; Javier Sotoca-Fernández, MD; Raquel Delgado-Mederos, MD, PhD; Alejandro Martínez-Domeño, MD; Rebeca Marín, RN; Miriam Almendrote, MD; Laura Dorado, MD, PhD; Meritxell Gomis, MD, PhD; Javier Codas, MD; Laura Llull, MD; Alejandra Gómez González, MD; Jaume Roquer, MD, PhD; Francisco Purroy, MD, PhD; Manuel Gómez-Choco, MD; David Cánovas, MD; Dolores Cocho, MD, PhD; Moises Garces, MD; Sonia Abilleira, MD, PhD; Joan Martí-Fàbregas, MD, PhD; on behalf of the Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium (Cat-SCR)

**Background and Purpose**—Remote parenchymal hemorrhage (rPH) after intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator may be associated with cerebral amyloid angiopathy, although supportive data are limited. We aimed to investigate risk factors of rPH after intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator.

**Methods**—This is an observational study of patients with ischemic stroke who were treated with intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator and were included in a multicenter prospective registry. rPH was defined as any extraischemic hemorrhage detected in the follow-up computed tomography. We collected demographic, clinical, laboratory, radiological, and outcome variables. In the subset of patients who underwent a magnetic resonance imaging examination, we evaluated the distribution and burden of cerebral microbleeds, cortical superficial siderosis, leukoaraiosis, and recent silent ischemia in regions anatomically unrelated to the ischemic lesion that caused the initial symptoms. We compared patients with rPH with those without rPH or parenchymal hemorrhage. Independent risk factors for rPH were obtained by multivariable logistic regression analyses.

**Results**—We evaluated 992 patients (mean age, 74.0±12.6 years; 52.9% were men), and 408 (41%) of them underwent a magnetic resonance imaging. Twenty-six patients (2.6%) had a rPH, 8 (0.8%) had both rPH and PH, 58 (5.8%) had PH, and 900 (90.7%) had no bleeding complication. Lobar cerebral microbleeds (odds ratio, 8.0; 95% confidence interval, 2.3–27.2) and recent silent ischemia (odds ratio, 4.8; 95% confidence interval, 1.6–14.1) increased the risk of rPH.

**Conclusions**—The occurrence of rPH after intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with ischemic stroke is associated with lobar cerebral microbleeds and multiple ischemic lesions in different regions. (*Stroke*. 2016;47:2003-2009. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013952.)

**Key Words:** amyloid ■ cerebral amyloid angiopathy ■ cerebral hemorrhage ■ stroke ■ thrombolytic therapy

Intracerebral hemorrhage (ICH) is the most serious complication of intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator (IV-r-tPA) in patients with ischemic stroke.<sup>1</sup> The European Cooperative Acute Stroke

Study (ECASS) defined remote parenchymal hemorrhages (rPH) as single or multiple hemorrhages that appear in brain regions without visible ischemic damage detected by cranial computed tomography (CT), remote from the area causing the

Received April 30, 2016; final revision received June 6, 2016; accepted June 7, 2016.

From the Department of Neurology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Biomedical Research Institute, IIB-Sant Pau, Barcelona, Spain (L.P.-S., P.C.-R., J.S.-F., R.D.-M., A.M.-D., R.M., J.M.-F.); Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain (M.A., L.D., M.G.); Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain (J.C., L.L.); Hospital del Mar, Barcelona, Spain (A.G.G., J.R.); Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, Spain (F.P.); Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Spain (M.G.-C.); Hospital Universitari de Sabadell-Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Spain (D.C.); Hospital General Universitari de Granollers, Granollers, Spain (D.C.); Hospital Verge de la Cinta, Tortosa, Spain (M.G.); and Stroke Programme/Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia, Barcelona, Spain (S.A.).

The authors are solely responsible for the design and conduct of the presented study. They confirm the adherence and ethical standards.

Presented in part at the International Stroke Conference, Nashville, TN, February 11–12, 2015, and at the European Stroke Organisation Conference, Glasgow, Scotland, April 17–19, 2015.

**The online-only Data Supplement is available with this article at <http://stroke.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/STROKEAHA.116.013952/-/DC1>.**

Correspondence to Luis Prats-Sánchez, MD, Servei de Neurologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Avda Sant Antoni Maria Claret, 167, 08025 Barcelona, Spain. E-mail lpratss@santpau.cat

© 2016 American Heart Association, Inc.

*Stroke* is available at <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013952

initial stroke symptoms.<sup>1,2</sup> This type of bleeding has an incidence of 1.3 to 3.7% and is associated with a poor outcome.<sup>1-5</sup>

The majority of studies on cerebral bleedings after IV-r-tPA in patients with acute ischemic stroke have focused on risk factors for symptomatic and local parenchymal hemorrhage (PH). As a result, little is known about the frequency, associated risk factors, and prognosis of rPH. To date, only 1 multicenter study reported an association of rPH with old age and previous stroke.<sup>3</sup> However, the results from magnetic resonance imaging (MRI) were not provided, and variables were obtained from a general stroke database. Two additional observational studies analyzed possible risk factors but were limited by their retrospective design and a small sample size.<sup>4,5</sup>

It has been hypothesized that rPH after IV-r-tPA may be related to different mechanisms such as undiagnosed coagulopathies, multiple acute embolic areas of ischemia, or a generalized cerebral vasculopathy, such as cerebral amyloid angiopathy (CAA).<sup>6,7</sup> The deposition of amyloid fibrils in cortical and leptomeningeal blood vessels leads to structural and functional arterial changes that seem to be involved in the pathogenesis of vessel rupture.<sup>6-8</sup> Small neuropathological studies<sup>9</sup> linked CAA to IV-r-tPA-associated ICH, as did a positron emission tomography study<sup>10</sup> showing higher neocortical amyloid retention among patients with IV-r-tPA-associated ICH when compared with those without. We hypothesized that MRI surrogate markers of CAA, such as lobar cerebral microbleeds (CMB) and cortical superficial siderosis (CSS),<sup>11</sup> among other variables including multiple embolic ischemic lesions in diffusion weighted imaging, are associated with the occurrence of rPH. The aim of this study was to analyze frequency, risk factors, clinical and radiological features, and prognosis of patients with rPH.

## Methods

### Study Population

This is a multicenter, prospective, observational study of consecutive patients with ischemic stroke treated with IV-r-tPA at 9 different hospitals in Catalonia (Spain) between January 2011 and August 2013. All the patients were prospectively and consecutively included in the Sistema Online d'Informació de l'Íctus Agut (SONIIA). SONIIA is a mandatory and externally audited registry that monitors quality of all reperfusion therapies performed in Catalonia under routine practice conditions. The SONIIA registry satisfies all legal requirements mandated by the local law of protection of personal data. The study was performed according to local ethical guidelines.

We included patients aged  $\geq 18$  years with a clinical and radiological diagnosis of acute ischemic stroke and treated with IV-r-tPA within the first 4.5 hours of the onset of symptoms. All patients underwent a baseline noncontrast CT or MRI and a follow-up noncontrast CT within the first 36 hours of stroke onset. Cerebral hemorrhagic complications were classified according to the ECASS criteria.<sup>2</sup> We defined rPH as any extracerebral intracranial hemorrhagic lesion observed in the follow-up CT.<sup>2</sup> Two different investigators independently confirmed the diagnosis of all rPH. Exclusion criteria included any reperfusion therapy beyond the first 4.5 hours or any modality of endovascular treatment and stroke mimics, and patients without a follow-up CT within the first 36 hours were also excluded mainly because of early and unexpected death or hemodynamic instability. In the subgroup of patients included in the MRI analyses, we excluded those patients who performed the MRI scan beyond the 14 days of the onset of stroke.

### Clinical and Radiological Assessment

The following variables were recorded: (1) demographics (age and sex); (2) traditional vascular risk factors (hypertension, diabetes mellitus, atrial fibrillation, previous transient ischemic attack, or cerebral infarct); (3) liver disease (if alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase were  $>55/30$  U/L and  $40/32$  U/L for men and women, respectively, or any previous known liver disease); (4) previous medication (antiplatelet agents, anticoagulants, and statins); (5) time from the onset of symptoms to the administration of IV-r-tPA ( $\leq 1.5$  hours, 1.5–3 hours, and 3–4.5 hours); (6) severity of the neurological deficit as measured by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at admission and 24 to 36 hours later by a certified neurologist; (7) hypertensive episodes ( $\geq 185/105$  mm Hg), hyperglycemia ( $\geq 7.7$  mmol/L), and hyperthermia ( $\geq 37.5$  °C) within the first 24 hours of admission; (8) baseline laboratory data (platelet count and basic coagulation tests); (9) type of hemorrhagic complication (ECASS criteria<sup>2</sup>), number (single/multiple) and localization (deep/lobar/brain stem) of rPH; (10) pathogenesis (TOAST [Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment] classification<sup>12</sup>); (11) symptomatic ICH (increase of  $\geq 4$  points on the NIHSS score within the first 36 hours associated with a PH or a rPH complication); and (12) functional outcome and mortality were assessed at 3 months by a certified neurologist. A favorable functional outcome was defined as a modified Rankin scale score  $\leq 2$ .

In a subgroup of patients, a MRI was performed within the first 14 days of the onset of stroke. The MRI protocol was standardized at each hospital. With most patients, imaging was 1.5-T field strength, and it always included T1-weighted, T2-weighted, fluid-attenuated inversion recovery, T2\*-weighted gradient-recalled echo sequences, and diffusion weighted imaging. A neuroradiologist or a stroke neurologist evaluated the scans for recent silent ischemia (RSI), leukoaraiosis, CMB, CSS, and vascular malformations. RSI were defined as one or more recent ischemic lesions visible as a hyperintensity on diffusion weighted imaging and a decreased apparent diffusion coefficient in a different vascular region from the stroke that caused the initial symptoms.<sup>13</sup> Leukoaraiosis was assessed by a simplified Fazekas rating scale from 0 to 3 (0, no lesions; 1, focal lesions; 2, early confluent; and 3, confluent).<sup>14</sup> CMB were defined as small well-demarcated hemorrhages, hypointense, rounded lesions on MRI on T2\*-weighted gradient-recalled echo sequences, or sensitive to magnetic susceptibility.<sup>15</sup> The distribution of CMB was classified as lobar, deep, or mixed. The number of CMB was divided into 3 groups: no CMB, single CMB, multiple CMB ( $\geq 2$ ). CSS was defined as linear residues of blood products in the superficial layers of the cerebral cortex that showed a characteristic gyriform pattern of low signal on T2\* gradient-recalled echo images without corresponding hyperintense signal on T1-weighted or fluid-attenuated inversion recovery images.<sup>16</sup>

### Statistical Analysis

We divided the patients according to their bleeding complications. The rPH group was composed of patients with rPH, either with or without a concomitant local PH. The PH group included patients with local PH who did not have concomitant rPH. The group of patients without any rPH or PH included patients without any bleeding. In the group of patients without any rPH or PH, patients with hemorrhagic infarct were included, because these bleeding complications are considered not clinically relevant.

We compared demographic variables, traditional risk factors, previous medications, vital signs, laboratory findings, radiological features, and stroke pathogenesis between patients from the rPH group and patients without any rPH or PH. We also compared patients from the PH group and patients without any rPH or PH. Analyses were performed twice, first in the entire sample and then in patients in whom a MRI was performed. Finally, we compared prognosis (neurological deterioration, functional outcome, and mortality) of all the patients with rPH, symptomatic rPH, PH, and symptomatic PH and patients without any rPH or PH.

Comparison of collected variables between groups was done using contingency tables with the  $\chi^2$  or the Fisher exact test for categorical

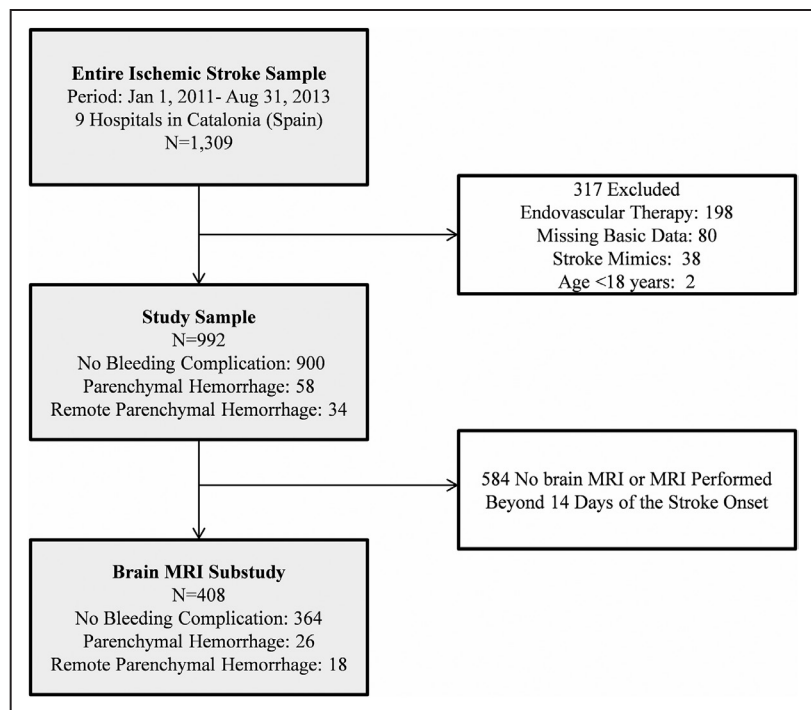


Figure 1. Study flow diagram (patients may have had multiple reasons for not being included in the analysis). MRI indicates magnetic resonance imaging.

variables, Student *t* test for quantitative variables with a normal distribution, and Mann–Whitney *U* test when a nonparametric test was required.

Forward multiple logistic regression analysis was performed to determine the clinical factors that independently predicted rPH. A multiple logistic regression analysis was also used to identify independent predictors of PH. Because of the expected low number of events, variables were selected for entry into the multivariate model based on the results of univariate analyses ( $P < 0.05$ ), previous literature about rPH, and other methodological principles (dichotomized variables wherever possible or eliminated predictor variables with too much missing data). The results of the multivariate analysis were assessed by (1) the Hosmer–Lemeshow test, (2) the accuracy of the predictions of the model, and (3) the area under the receiver-operating characteristic curve. We selected the model with the largest area under the curve or, if there were no statistically significant differences in the areas, the model with the simplest variables. All the statistical tests were performed using IBM SPSS 22.0 computer software. A 2-tailed  $P$  value of  $< 0.05$  was considered to indicate a significant difference.

### Results

A total of 1309 patients with ischemic stroke were treated with any reperfusion therapy within the study period, and 992 fulfilled the inclusion criteria (Figure 1). The mean age was  $74.0 \pm 12.6$  years, and 52.9% of them were men. A total of 26 patients (2.6%) had a rPH, 8 (0.8%) a rPH with concomitant PH, 58 (5.8%) had a PH, and 900 (90.7%) had no rPH or PH (Table 1). The ratio between single and multiple rPH was 1.6, and the most frequent distribution of rPH was lobar in 25 patients (73.5%), followed by deep in 6 patients (17.6%) and brain stem/cerebellum in 3 patients (8.8%).

### Risk Factors in the Whole Sample

Demographic variables, traditional vascular risk factors, previous treatments, time from the onset of symptoms to the administration of IV-r-tPA, initial NIHSS score, vital signs, laboratory findings, and pathogenesis were not different

between patients with rPH and those without any rPH or PH (Table I in the [online-only Data Supplement](#)). We did not find any patient with rPH and concomitant liver disease.

### Risk Factors in Patients With MRI

The number of patients who underwent a MRI during the study was 408 (41.1%). Compared with those without MRI, these patients were younger ( $70.9 \pm 12.9$  versus  $76.2 \pm 11.9$ ;  $P < 0.001$ ), the proportion of women was lower (43.4% versus 49.9%;  $P = 0.045$ ), and the 24-hour stroke severity was lower (median NIHSS score, 3 [1–7] versus 6 [1–17];  $P < 0.001$ ). Fourteen patients (3.4%) had a rPH, 4 patients (0.9%) had a rPH with a concomitant PH, 26 patients had PH (6.3%), and 365 patients (89.4%) were without any rPH or PH.

Table 1. Distribution of Bleeding Complications

Bleeding Complications	n (%)
No rPH or PH group	900 (90.7)
No bleeding	822 (82.9)
HI1	36 (3.6)
HI2	42 (4.2)
Local PH	58 (5.8)
PH1	30 (3.0)
PH2	28 (2.8)
rPH	34 (3.4)
Single or multiple rPH	26 (2.6)
rPH+concomitant PH	8 (0.8)
Total	992

HI indicates hemorrhagic infarct; PH, parenchymal hemorrhage; and rPH, remote parenchymal hemorrhage.



Compared with patients without any rPH or PH (Table 2), atrial fibrillation was more common in patients with rPH ( $P=0.016$ ). Lobar distribution of CMB (38.8% versus 5.6%;  $P=0.01$ ) and multiple CMB (22.2% versus 4.4%;  $P=0.01$ ) and the presence of CSS (11.1% versus 1.1%;  $P=0.03$ ) were more frequent in patients with rPH compared with those without any rPH or PH. Moreover, the proportion of RSI was higher in the rPH group (43.7% versus 13.1%,  $P=0.004$ ). We did not find any vascular malformation in the group of rPH.

The multivariable logistic regression analysis indicated that the presence of lobar CMB and RSI were independently associated with rPH (Table 3).

Data about PH are shown in Tables II and III in the [online-only Data Supplement](#).

### Prognosis

The severity of stroke at 24 hours was significantly higher in patients with any rPH (median NIHSS score 9 [Interquartile

**Table 2. Bivariate Analyses of Baseline Variables for Patients With rPH and Patients Without Any rPH or PH in the MRI Substudy**

Variables	rPH (n=18)	No rPH or PH (n=364)	P Value
Age, y, mean±SD	74.06±11.37	70.8±12.9	0.30*
Men, n (%)	9/18 (50)	204/364 (56)	0.63†
Risk factors and previous disease			
Hypertension, n (%)	11/18 (61.1)	246/364 (67.5)	0.61†
DM, n (%)	3/18 (16.6)	84/364 (23)	0.77§
AF, n (%)	6/18 (33.3)	42/364 (11.5)	0.016§
TIA/stroke, n (%)	3/18 (16.6)	48/364 (13.1)	0.71§
Previous treatments			
Antiplatelets, n (%)	9/18 (50)	111/364 (30.4)	0.11†
Anticoagulants, n (%)	1/18 (5.5)	16/364 (4.3)	0.56§
Statins, n (%)	8/18 (44.4)	19/364 (32.6)	0.31†
IV-r-tPA ≤1.5 h, n (%)	4/17 (23.5)	74/357 (20.7)	0.75†
Stroke severity			
NIHSS baseline, median (IQR)	10 (5–16)	8 (5–13)	0.19‡
Vital signs			
Hypertensive episodes, n (%)	5/18 (27.7)	66/342 (19.2)	0.36§
Hyperglycemia, n (%)	2/18 (11.1)	81/335 (24.1)	0.26§
Hyperthermia, n (%)	1/18 (5.5)	17/341 (4.9)	0.99§
Laboratory findings			
Platelet count ×10 <sup>9</sup> /L, median (IQR)	205 (171–243)	223 (183–262)	0.48*
INR, median (IQR)	1.04 (1.00–1.13)	1.01 (0.96–1.07)	0.21*
aPTT, ratio, median (IQR)	0.9 (0.8–0.9)	0.9 (0.8–1)	0.81*
Cardioembolic stroke, n (%)	7/18 (38.8)	112/364 (30.7)	0.44†
MRI findings			
RSI, n (%)	7/16 (43.7)	45/343 (13.1)	0.004§
Fazekas II–III, n (%)	10/18 (55.5)	153/360 (42)	0.33†
Multiple CMB, n (%)	4/18 (22.2)	16/359 (4.4)	0.011§
Lobar CMB, n (%)	7/18 (38.8)	20/356 (5.6)	<0.001§
CSS, n (%)	2/18 (11.1)	4/354 (1.1)	0.03§

Values are expressed as absolute counts and percentage for categorical variables and mean or median for continuous variables. *P* values are given for difference between the 2 groups. AF indicates atrial fibrillation; aPTT, activated partial thromboplastin time; CMB, cerebral microbleeds; CSS, cortical superficial siderosis; DM, diabetes mellitus; INR, international normalized ratio; IQR, interquartile range; IV-r-tPA, intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator; MRI, magnetic resonance imaging; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; PH, parenchymal hemorrhage; rPH, remote parenchymal hemorrhage; RSI, recent silent ischemia; and TIA, transient ischemic attack.

\*Student *t* test.

† $\chi^2$  test.

‡Mann–Whitney *U* test.

§Fisher exact test.

**Table 3. Independent Predictors of rPH in the MRI Substudy**

Variables	aOR	CI 95%	P Value
Lobar CMB	8.0	2.3–27.2	0.001
RSI	4.8	1.6–14.1	0.004

Final model of the forward multiple logistic regression analysis. Variables were selected for use in the model based on the results of univariate analyses ( $P < 0.05$ ). Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test showed  $\chi^2 = 0.72$  and  $P = 0.39$ , which means that the model is a good fit. The area under the ROC curve was 0.76 (95% CI, 0.63–0.90). aOR indicates adjusted odds ratio; CI, confidence interval; CMB, cerebral microbleeds; MRI, magnetic resonance imaging; ROC, receiver-operating characteristic; and RSI, recent silent ischemia.

range: 3–21]) and any PH (median NIHSS score 12 [Interquartile range 4–19]) compared with patients without any rPH or PH (median NIHSS score 4 [Interquartile range 1–11]);  $P = 0.008$  and  $P < 0.001$ , respectively). Symptomatic ICH was observed in patients with either rPH (17/34, 50%) or PH (25/57, 43.1%). Most concomitant rPH and PH were symptomatic (7/8, 87.5%).

At 3 months, the proportion of patients with a favorable outcome was lower in patients with rPH (26.4%), symptomatic rPH (11.8%), PH (29.7%), and symptomatic PH (16%) compared with patients without any rPH or PH (57.8%; all  $P < 0.001$ ). Mortality rates (Rankin scale score=6) were higher in patients with rPH (35.3%;  $P = 0.002$ ), symptomatic rPH (52.9%;  $P < 0.001$ ), PH (38.5%;  $P < 0.001$ ), and symptomatic PH (64%;  $P < 0.001$ ) compared with those without any rPH or PH (13%; Figure 2).

### Discussion

In this multicenter study, we observed that 3.4% patients had a rPH that is comparable to the rates reported in previous clinical trials (1.3–3.7%).<sup>1,2</sup> The most remarkable finding in this study is that strictly lobar CMB, which appear to be indicative of CAA-related vasculopathy,<sup>11</sup> and multiple acute embolic ischemic lesions are associated with rPH. In agreement with previous reports,<sup>3–5</sup> rPH increases the risk of long-term functional dependence and mortality.

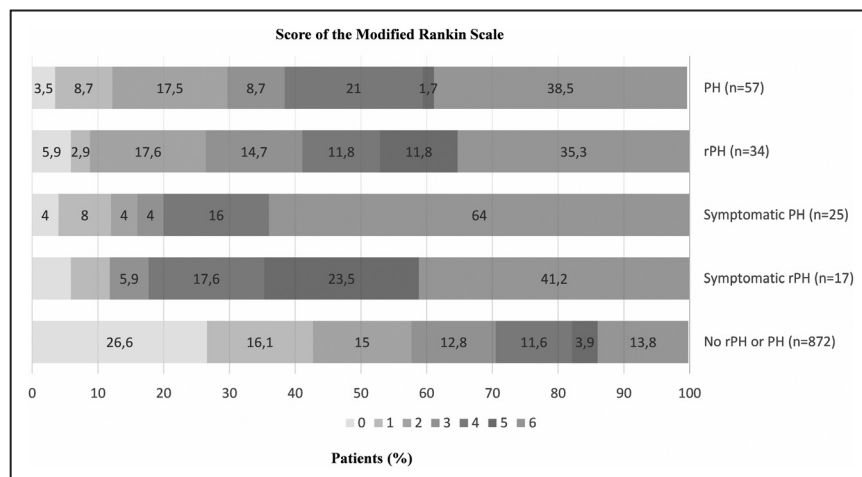
The results of the bivariate and multivariable analyses indicated that rPH is difficult to predict because most variables were equivalent in patients with or without this complication.

Despite the weak association between rPH and previous stroke, higher age, higher blood pressure, and aspirin treatment, Mazya et al.<sup>3</sup> acknowledged that they did not find any strong predictive risk factor. Hence, it is important to note that risk factors for rPH may not be reflected in the general stroke databases and seem different from risk factors for PH.

It is interesting to speculate that the association between CAA MRI markers and rPH may indicate a subjacent cerebral vasculopathy. CMB are common in patients with acute ischemic stroke (12.2–38.5%),<sup>15</sup> but strictly lobar CMB are characteristic of CAA, whereas deep CMB most likely reflect hypertension-related arteriopathy.<sup>7</sup> CSS is uncommon ( $\approx 1\%$  of acute ischemic stroke)<sup>16</sup> and reflects repeated episodes of hemorrhage into the subarachnoid space from brittle superficial cortical or leptomeningeal CAA-laden vessels, potentially heralding a high risk of future lobar ICH.<sup>17</sup> Sporadic CAA renders small cortical vessels brittle and fragile because of vascular amyloid- $\beta$  deposition, increasing their vulnerability to bleeding when hemostasis is acutely impaired after IV-r-tPA.<sup>7</sup> The mechanism accounting for vessel rupture after amyloid deposition is not clear, but fibrinoid necrosis and microaneurysm seem likely to be involved.<sup>6</sup> In addition to structural changes, functional changes, antithrombotic effects, and a local anticoagulation environment have been reported to be secondary to amyloid deposition.<sup>6,18</sup> Genetic predisposing factors, such as APOE (apolipoprotein E) genotype ( $\epsilon 2$  and  $\epsilon 4$  alleles are linked with ICH), may be of interest as an indicator of the presence of CAA and CMB but have not been investigated in acute stroke.<sup>7</sup> Thus, it is likely that CAA may predispose to cerebral bleeding after thrombolytic therapy or oral anticoagulation.<sup>10,19,20</sup>

Our results agree with previous studies that patients with pre-existing CMB before IV-r-tPA have more frequently new extraischemic CMB and extraischemic hemorrhages after treatment,<sup>21,22</sup> and also with a recent meta-analysis that reported that CMB presence doubled the risk of symptomatic ICH after IV-r-tPA.<sup>15</sup>

In addition to the relevance of CAA, we observed an association between multiple embolic ischemic lesions and rPH after IV-r-tPA. The increased prevalence of atrial fibrillation in patients with rPH could be one of the possible explanations of multiple acute ischemic lesions. Our study is limited by a



**Figure 2.** Distribution of the 3-month modified Rankin scale scores for patients with remote parenchymal hemorrhage (rPH) and symptomatic rPH and patients without any rPH or parenchymal hemorrhage (PH). MRI indicates magnetic resonance imaging.

lack of a MRI before IV-r-tPA, but we speculate that some of the ischemic lesions were present before IV-r-tPA. Hence, the main mechanism involved with this bleeding may be the reperfusion injury on a recently damaged tissue such as it occurs in local PH.<sup>7</sup>

Hypertensive episodes during or after IV-r-tPA infusion also may cause ICH,<sup>7</sup> but this association is not definite in rPH. Kimura et al<sup>21</sup> observed new CMB after IV-r-tPA in patients with higher systolic blood pressure. Additionally, higher arterial blood pressure after thrombolytic therapy in myocardial infarction, which is considered pathophysiologically comparable to rPH, increased the rates of cerebral bleeding.<sup>21</sup> Whether or not lowering blood pressure during IV-r-tPA reduces the risk of any ICH may be answered by the on-going clinical trial Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study (ENCHANTED).<sup>23</sup>

It is clear that patients with rPH have higher rates of early neurological deterioration, 3 months functional dependence, and mortality compared with patients without any rPH or PH. These results are consistent with the results of previous studies.<sup>3-5</sup> It is remarkable that symptomatic rPH was associated with an unfavorable outcome and a high mortality. This fact may be attributed collectively to the mass effect of PH considering that most concomitant rPH with PH were symptomatic and of the neuronal damage caused by rPH.

There are some limitations: first, our study was retrospective even though case ascertainment and entry of some basic information into the registry were prospective. Second, we decided to exclude patients without basic clinical or radiological data. Thus, the number of patients in this study was reduced. Third, our results are limited by a possible sample selection bias. According to the inclusion criteria, some patients with rPH may have been excluded because of the lack of a follow-up CT within the first 36 hours. Fourth, we included a small number of patients with a rPH, and our model has only been tested in the data set from which it was derived. It has not been prospectively validated with independent data. To avoid overfitting of the model, we limited the number of candidate variables, and we selected the simplest model. In addition, lobar CMB and RSI are included in the literature as possible explanations of rPH.<sup>24</sup> Fifth, MRI data were reviewed retrospectively by different investigators without any inter-rater variability analyses. We are aware that there is a selection bias to MRI performance because MRI was performed more frequently in younger patients and in those without a severe neurological impairment. In addition, the MRI studies were performed to a different purpose rather than our study. Sixth, both CMB and CSS may be mimicked by other structural lesions.<sup>17,24</sup> Finally, most MRI were performed after IV-r-tPA. CSS or CMB could be caused by IV-r-tPA,<sup>17,21</sup> and new ischemic lesions may appear during the first days of hospitalization. Whether or not RSI or CAA markers were present before IV-r-tPA makes our conclusions less reliable.

### Summary

We have shown that rPH is a relatively uncommon complication of intravenous thrombolysis that increases the risk of poor neurological outcome and mortality. Our findings support an

association between this complication and CAA and ischemic damage in different regions. Future studies, including a baseline MRI protocol before intravenous thrombolysis and a larger number of patients are needed to confirm our findings. Our results cannot be used to indicate or exclude patients for intravenous thrombolysis treatment who otherwise fulfill the accepted criteria for this therapy. However, our results can be useful for selecting patients for further studies to improve the safety of this therapy.

### Acknowledgments

We are grateful to all stroke professionals involved in prehospital and in-hospital stroke care across Catalonia. The present study includes parts of the doctoral thesis of Dr Prats-Sánchez. This work has been realized in the context of the PhD programme in Medicine of the Universitat Autònoma de Barcelona.

### Sources of Funding

This study was supported in part by the Spanish Ministry of Health (Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III FEDER, RD12/0042/0020) and Redes Temáticas de Investigación Cooperativa (Redes Temáticas de Investigación Cooperativa (RETICS-INVICTUS RD12/0014/0002).

### Disclosures

None.

### References

1. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, del Zoppo GJ, Larrue V, Lesaffre E, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke*. 1999;30:2280-2284.
2. Trouillas P, von Kummer R. Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37:556-561. doi: 10.1161/01.STR.0000196942.84707.71.
3. Mazya MV, Ahmed N, Ford GA, Hobohm C, Mikulik R, Nunes AP, et al. Remote or extra ischemic intracerebral hemorrhage—an uncommon complication of stroke thrombolysis: results from the safe implementation of treatments in stroke-international stroke thrombolysis register. *Stroke*. 2014;45:1657-1663. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004923.
4. Martínez-Hernández E, Martínez-Ramírez S, Delgado-Mederos R, Alcolea D, Marquí M, Marín R, et al. Remote cerebral hematomas in patients treated with intravenous rt-PA. *J Neurol*. 2010;257:1062-1066. doi: 10.1007/s00415-010-5462-2.
5. Gao Y, Churilov L, Teo S, Yan B. Remote intracerebral haemorrhage post intravenous thrombolysis: experience from an Australian stroke centre. *J Clin Neurosci*. 2015;22:352-356. doi: 10.1016/j.jocn.2014.07.009.
6. McCarron MO, Nicoll JA. Cerebral amyloid angiopathy and thrombolysis-related intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2004;3:484-492. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00825-7.
7. Karaszewski B, Houlden H, Smith EE, Markus HS, Charidimou A, Levi C, et al. What causes intracerebral bleeding after thrombolysis for acute ischaemic stroke? Recent insights into mechanisms and potential biomarkers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:1127-1136. doi: 10.1136/jnnp-2014-309705.
8. Smith EE, Greenberg SM. Beta-amyloid, blood vessels, and brain function. *Stroke*. 2009;40:2601-2606. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.536839.
9. Mattila OS, Sairanen T, Laakso E, Paetau A, Tanskanen M, Lindsberg PJ. Cerebral amyloid angiopathy related hemorrhage after stroke thrombolysis: case report and literature review. *Neuropathology*. 2015;35:70-74. doi: 10.1111/neup.12152.
10. Ly JV, Rowe CC, Villemagne VL, Zavala JA, Ma H, O'Keefe G, et al. Cerebral  $\beta$ -amyloid detected by Pittsburgh compound B positron emission topography predisposes to recombinant tissue plasminogen activator-related hemorrhage. *Ann Neurol*. 2010;68:959-962. doi: 10.1002/ana.22072.

11. Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010;74:1346–1350. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181dad605.
12. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35–41.
13. Tisserand M, Le Guennec L, Touzé E, Hess A, Charbonnier C, Devauchelle AD, et al. Prevalence of MRI-defined recent silent ischemia and associated bleeding risk with thrombolysis. *Neurology*. 2011;76:1288–1295. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182152855.
14. Inzitari D, Simoni M, Pracucci G, Poggesi A, Basile AM, Chabriat H, et al; LADIS Study Group. Risk of rapid global functional decline in elderly patients with severe cerebral age-related white matter changes: the LADIS study. *Arch Intern Med*. 2007;167:81–88. doi: 10.1001/archinte.167.1.81.
15. Charidimou A, Shoamanesh A, Wilson D, Gang Q, Fox Z, Jäger HR, et al. Cerebral microbleeds and postthrombolysis intracerebral hemorrhage risk: updated meta-analysis. *Neurology*. 2015;85:927–934. doi: 10.1212/WNL.0000000000001923.
16. Gattlinger T, Eppinger S, Beitzke M, Wuensch G, Niederkorn K, Deutschmann H, et al. Cortical superficial siderosis and risk of bleeding after thrombolysis for ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2015;40:191–197. doi: 10.1159/000439184.
17. Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, Opherk C, Akoudad S, Baron JC, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain*. 2015;138(pt 8):2126–2139. doi: 10.1093/brain/awv162.
18. Martí-Fàbregas J, Delgado-Mederos R, Granell E, Morenas Rodríguez E, Marín Lahoz J, Dinya L, et al; RENEVAS group (Stroke Research Network, RETICS, Instituto de Salud Carlos III). Microbleed burden and hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Eur Neurol*. 2013;70:175–178. doi: 10.1159/000351246.
19. Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, Greenberg SM. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology*. 2000;55:947–951.
20. Charidimou A, Wilson D, Shakeshaft C, Ambler G, White M, Cohen H, et al. The clinical relevance of microbleeds in stroke study (CROMIS-2): rationale, design, and methods. *Int J Stroke*. 2015;10(suppl A100):155–161. doi: 10.1111/ijvs.12569.
21. Kimura K, Aoki J, Shibasaki K, Saji N, Uemura J, Sakamoto Y. New appearance of extracerebral microbleeds on T2\*-weighted magnetic resonance imaging 24 hours after tissue-type plasminogen activator administration. *Stroke*. 2013;44:2776–2781. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001778.
22. Gratz PP, El-Koussy M, Hsieh K, von Arx S, Mono ML, Heldner MR, et al. Preexisting cerebral microbleeds on susceptibility-weighted magnetic resonance imaging and post-thrombolysis bleeding risk in 392 patients. *Stroke*. 2014;45:1684–1688. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004796.
23. Craig SA. Enhanced control of hypertension and thrombolysis stroke study (ENCHANTED). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01422616>. Accessed May 25, 2016.
24. Greenberg SM, Al-Shahi Salman R, Biessels GJ, van Buchem M, Cordonnier C, Lee JM, et al. Outcome markers for clinical trials in cerebral amyloid angiopathy. *Lancet Neurol*. 2014;13:419–428. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70003-1.



## Correction to: Remote Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis: Results From a Multicenter Study

In the article by Prats-Sánchez et al, “Remote Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis: Results From a Multicenter Study,” which published online ahead of print on July 12, 2016, and appeared in the August 2016 issue of the journal (*Stroke*. 2016;47:2003–2009. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013952), a correction is needed.

The following has been added to the Acknowledgments section: “The present study includes parts of the doctoral thesis of Dr Prats-Sánchez. This work has been realized in the context of the PhD programme in Medicine of the Universitat Autònoma de Barcelona.”

This correction has been made to the current online version of the article, which is available at <http://stroke.ahajournals.org/content/47/8/2003>.



## ONLINE SUPPLEMENT

### Supplemental Tables:

**Supplemental Table I.** Bivariate Analyses of Baseline Variables for Patients with rPH and Patients without any rPH or PH

	rPH n=34	No rPH or PH n=900	p value
Age, years, mean (SD)	77.03 ±10.2	73.8±12.7	0.52*
Men, n (%)	16/34 (47)	477/900 (53)	0.6‡
Risk factors and previous disease			
Hypertension, n (%)	23/34 (67.6)	651/900 (72.3)	0.36‡
DM, n (%)	7/34 (20.5)	213/898 (23.7)	0.85‡
AF, n (%)	10/34 (29.4)	213/900 (23.6)	0.41‡
TIA/Stroke, n (%)	6/34 (17.6)	130/900 (14.4)	0.61§
Previous treatments			
Antiplatelets, n (%)	18/34 (52.9)	330/898 (36.7)	0.07‡
Anticoagulants, n (%)	3/34 (8.8)	60/898 (6.6)	0.49§
Statins, n (%)	15/34 (44.1)	318/898 (35.4)	0.36‡
IV-tPA ≤1.5 hours, n (%)	6/33 (18.8)	184/874 (21.0)	0.33‡
Stroke severity			



NIHSS baseline, median (IQR)	11.5 (6-16.25)	10 (6-17)	0.52†
Vital signs			
Hypertensive episodes, n (%)	10/31 (32.2)	177/839 (21.1)	0.17‡
Hyperglycemia, n (%)	5/30 (16.6)	180/789 (22.8)	0.51‡
Hyperthermia, n (%)	3/31 (9.6)	52/832 (6.2)	0.44§
Laboratory findings			
Platelet count x10 <sup>9</sup> /L, median (IQR)	209 (181-245)	213 (176-254)	0.61*
INR, median (IQR)	1.04 (1-1.1)	1.02 (0.87-1.1)	0.33*
aPTT, ratio, median (IQR)	0.93 (0.9-0.98)	0.94 (0.87-1)	0.73*
Cardioembolic stroke, n (%)	12/34 (35.2)	369/900 (41)	0.59‡

Values are expressed as absolute counts and percentage for categorical variables, mean or median for continuous variables. SD indicates standard deviation and IQR, interquartile range. DM, indicates diabetes mellitus; AF, atrial fibrillation; TIA, transient ischemic attack; IV-tPA, intravenous recombinant tissue plasminogen activator; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; INR, international normalized ratio; aPTT, activated partial thromboplastin time. P values are given for difference between the two groups.

\* Student *t* test.

† Mann-Whitney U test.

‡  $\chi^2$  test.

§ Fisher's exact test

**Supplemental Table II.** Bivariate Analyses of Baseline Variables of PH and Patients without any rPH or PH.

	PH n=58	No rPH or PH n=900	p value
Age, years, mean (SD)	74.9±12.5	73.8±12.7	0.19*
Men, n (%)	32/58 (55.1)	477/900 (53)	0.78‡
Risk factors and previous disease			
Hypertension, n (%)	44/58 (75.8)	651/900 (72.3)	0.65‡
DM, n (%)	19/58 (32.7)	213/898 (23.7)	0.15‡
AF, n (%)	16/58 (27.5)	213/900 (23.6)	0.52‡
TIA/Stroke, n (%)	6/58 (10.3)	130/900 (14.4)	0.55‡
Previous treatments			
Antiplatelets, n (%)	24/58 (41.3)	330/898 (36.7)	0.48‡
Anticoagulants, n (%)	4/58 (6.9)	60/898 (6.6)	0.99§
Statins, n (%)	19/58 (32.9)	318/898 (35.4)	0.77‡
IV-tPA ≤1.5 hours, n (%)	12/54 (22.2)	184/874 (21.0)	0.89‡
Stroke severity			
NIHSS baseline, median (IQR)	14 (8-19)	10 (6-17)	<0.001†
Vital signs			
Hypertensive episodes, n (%)	22/56 (39.2)	194/824 (23.5)	0.015‡
Hyperglycemia, n (%)	25/56 (44.6)	233/830 (28.1)	0.015‡
Hyperthermia, n (%)	10/56 (17.8)	52/832 (6.2)	0.004‡
Laboratory findings			
Platelet count x10 <sup>9</sup> /L,	221 (177-279)	213 (176-254)	0.76*

median (IQR)			
INR, median (IQR)	1.04 (0.98-1.21)	1.02 (0.87-1.1)	0.19*
aPTT, ratio, median (IQR)	0.94 (0.88-1)	0.94 (0.87-1)	0.93*
Cardioembolic stroke, n (%)	27/58 (46.5)	369/900 (41)	0.41‡
RSI, n (%)	4/25 (16)	45/343 (13.1)	0.75§
Fazekas II-III, n (%)	10/25 (40)	153/360 (42)	0.83‡
Multiple CMB, n (%)	1/25 (4)	16/359 (4.4)	0.99§
Lobar CMB, n (%)	1/25 (4)	20/356 (5.6)	0.99§
CSS, n (%)	3/24 (12)	4/354 (1.1)	0.007§

Values are expressed as absolute counts and percentage for categorical variables, mean or median for continuous variables. SD indicates standard deviation and IQR, interquartile range. DM, indicates diabetes mellitus; AF, atrial fibrillation; TIA, transient ischemic attack; IV-tPA, intravenous recombinant tissue plasminogen activator; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; INR, international normalized ratio; aPTT, activated partial thromboplastin time. P values are given for difference between the two groups.

\* Student *t* test.

† Mann-Whitney U test.

‡  $\chi^2$  test.

§ Fisher's exact test

**Supplemental Table III.** Independent Predictors of PH in all Sample.

Variables	aOR	CI 95%	p value
Hyperglycemia	2.0	1.1-3.5	0.016
Hyperthermia	2.8	1.2-6.3	0.010

Final model of the forward multiple logistic regression analysis. Note: Variables were selected for use in the model based on the results of univariate analyses ( $p < 0.05$ ). Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test showed  $\chi^2 = 0.26$  and  $p = 0.96$ , which means that the model is a good fit. The area under the ROC curve was 0.67 (95% CI 0.60-0.76). aOR indicates adjusted odds ratio; and CI, confidence interval.



## **Resultados del trabajo número 2**

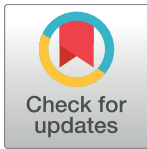
**Risk factors are different for deep and lobar remote hemorrhages after intravenous thrombolysis**



RESEARCH ARTICLE

# Risk factors are different for deep and lobar remote hemorrhages after intravenous thrombolysis

Luis Prats-Sanchez<sup>1\*</sup>, Alejandro Martínez-Domeño<sup>1</sup>, Pol Camps-Renom<sup>1</sup>, Raquel Delgado-Mederos<sup>1</sup>, Daniel Guisado-Alonso<sup>1</sup>, Rebeca Marín<sup>1</sup>, Laura Dorado<sup>2</sup>, Salvatore Rudilosso<sup>3</sup>, Alejandra Gómez-González<sup>4</sup>, Francisco Purroy<sup>5</sup>, Manuel Gómez-Choco<sup>6</sup>, David Cánovas<sup>7</sup>, Dolores Cocho<sup>8</sup>, Moises Garces<sup>9</sup>, Sonia Abilleira<sup>10</sup>, Joan Martí-Fàbregas<sup>1,11</sup>



**1** Servei de neurologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Biomedical Research Institute, IIB-Sant Pau), Barcelona, Spain, **2** Department of Neurology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain, **3** Department of Neurology, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain, **4** Department of Neurology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain, **5** Department of Neurology, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, Spain, **6** Department of Neurology, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Spain, **7** Department of Neurology, Hospital Universitari de Sabadell-Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Spain, **8** Department of Neurology, Hospital General Universitari de Granollers, Granollers, Spain, **9** Department of Neurology, Hospital Verge de la Cinta, Tortosa, Spain, **10** Stroke Programme/Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia, Barcelona, Spain, **11** Medicine Department, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

\* [lpratss@santpau.cat](mailto:lpratss@santpau.cat)

**OPEN ACCESS**

**Citation:** Prats-Sanchez L, Martínez-Domeño A, Camps-Renom P, Delgado-Mederos R, Guisado-Alonso D, Marín R, et al. (2017) Risk factors are different for deep and lobar remote hemorrhages after intravenous thrombolysis. *PLoS ONE* 12(6): e0178284. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178284>

**Editor:** Stefan Kiechl, Medizinische Universitat Innsbruck, AUSTRIA

**Received:** February 27, 2017

**Accepted:** May 10, 2017

**Published:** June 22, 2017

**Copyright:** © 2017 Prats-Sanchez et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All relevant data are within the paper and its Supporting Information files. Data are from 9 different Stroke centers in Catalonia. All data in this study were included in the SONIA registry between January 2011 and August 2013. Contact: Stroke Program, Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia, Barcelona, Spain.

**Funding:** This work was supported by Ministry of Health-Instituto de Salud Carlos III: RETICS (Redes

## Abstract

### Background and purpose

Remote parenchymal haemorrhage (rPH) after intravenous thrombolysis is defined as hemorrhages that appear in brain regions without visible ischemic damage, remote from the area of ischemia causing the initial stroke symptom. The pathophysiology of rPH is not clear and may be explained by different underlying mechanisms. We hypothesized that rPH may have different risk factors according to the bleeding location. We report the variables that we found associated with deep and lobar rPH after intravenous thrombolysis.

### Methods

This is a descriptive study of patients with ischemic stroke who were treated with intravenous thrombolysis. These patients were included in a multicenter prospective registry. We collected demographic, clinical and radiological data. We evaluated the number and distribution of cerebral microbleeds (CMB) from Magnetic Resonance Imaging. We excluded patients treated endovascularly, patients with parenchymal hemorrhage without concomitant rPH and stroke mimics. We compared the variables from patients with deep or lobar rPH with those with no intracranial hemorrhage.

### Results

We studied 934 patients (mean age 73.9±12.6 years) and 52.8% were men. We observed rPH in 34 patients (3.6%); 9 (0.9%) were deep and 25 (2.7%) lobar. No hemorrhage was



temáticas de Investigación Cooperativa) INVICTUS RD012/0014, FEDER (Fondo Europeo de Desarrollo Regional). The funders had no role in study design, data collection, and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

**Competing interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

observed in 900 (96.6%) patients. Deep rPH were associated with hypertensive episodes within first 24 hours after intravenous thrombolysis (77.7% vs 23.3%,  $p < 0.001$ ). Lobar rPH were associated with the presence of CMB (53.8% vs 7.9%,  $p < 0.001$ ), multiple ( $>1$ ) CMB (30.7% vs 4.4%,  $p = 0.003$ ), lobar CMB (53.8% vs 3.0%,  $p < 0.001$ ) and severe leukoariosis (76.9% vs 42%,  $p = 0.02$ ).

## Conclusions

A high blood pressure within the first 24 hours after intravenous thrombolysis is associated with deep rPH, whereas lobar rPH are associated with imaging markers of amyloid deposition. Thus, our results suggest that deep and lobar rPH after intravenous thrombolysis may have different mechanisms.

## Introduction

The most serious complication of intravenous thrombolysis (IV-rtPA) in patients with acute ischemic stroke is intracerebral hemorrhage (ICH), as these patients have a poor functional outcome and high mortality [1]. Thus, it is essential to identify risk factors that signal a future ICH.

Remote parenchymal hemorrhage (rPH) is defined as single or multiple hemorrhages that appear in brain regions without visible ischemic damage detected by cranial computed tomography (CT), remote from the area of ischemic causing the initial symptom [2]. This type of ICH occurs in 1.3–3.7% of patients within 24–36 hours after the infusion of IV-rtPA but risk factors are not well-known [2–4]. It is likely that IV-rtPA triggers rPH when there is an underlying hemorrhagic-prone cerebral angiopathy, such as hypertensive and amyloid angiopathies [2,4,5]. Similarly, spontaneous ICH occurs as the acute manifestation of a chronic cerebral vasculopathy and the most common accepted etiologies are cerebral amyloid angiopathy (CAA) for lobar ICH and hypertension for deep ICH [6]. However, there are no reports of studies that have investigated whether rPH after IV-rtPA risk factors are different depending on its location.

Our aim was to evaluate clinical and radiological risk factors of deep and lobar rPH. We hypothesized that deep rPH is associated with acute or chronic arterial hypertension, whereas rPH in lobar regions is associated with Magnetic Resonance Imaging (MRI) markers of CAA.

## Materials and methods

We report a retrospective, multicenter and descriptive study of patients with ischemic stroke who were treated with IV-rtPA in Catalonia (Spain) between January 2011 and August 2013. Since January 2011 all patient data were prospectively and consecutively included by stroke neurologist in the SONIIA (Sistema Online d'Informació de l'Ictus Agut) registry, a government-mandated registry aiming at continuously monitoring the quality of all reperfusion therapies administered for acute ischemic stroke in Catalonia.

## Ethic statement

All of the authors collected the data used in this study. All data were included in the SONIIA registry, a government-mandated, population-based, externally audited, prospective database that includes all acute ischemic stroke patients treated with reperfusion therapies in the region

of Catalonia from January 2011. Written or oral consent was taken from patients on admission about any diagnostic and therapeutic procedure undertaken. The authors also obtained a written or oral consent to use non-personal information included in the SONIA registry for clinical investigations. Since we applied a retrospective approach, all relevant information was taken from the SONIA registry, but without re-informing the patients. The SONIA registry satisfies all legal requirements mandated by the local law regarding protection of personal data. A committee of stroke experts reviewed and ethically approved this study. They also accepted the use of oral consent.

## Study population

We included patients aged  $\geq 18$  years-old who had a stroke and underwent a follow-up cranial tomography within the first 36 hours of IV-rtPA. ICH complications, including rPH, were classified according to the European Cooperative Acute Stroke Study criteria [7]. Patients with PH without concomitant rPH, stroke mimics and those who underwent endovascular treatment were excluded. We analyzed the results of the MRI only if it was performed within the first 14 days from onset of stroke.

We collected the following variables from 9 different Stroke Centers. Demographics: age (years) and sex; medical history including prior arterial hypertension, diabetes, atrial fibrillation, transient ischemic attack or ischemic stroke; prior medication (use of antiplatelet agents or anticoagulants); stroke severity assessed by the initial National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS); laboratory data (platelet count and coagulation tests including activated partial thromboplastin time and international normalized ratio); onset-to-needle time; hypertensive episodes within the first 24 hours of IV-rtPA infusion defined as an increase more than once of systolic blood pressure  $\geq 185$  mmHg or diastolic blood pressure  $\geq 105$  mmHg within the first 24 hours after IV-rtPA; hyperglycemia if capillary glucose levels were  $\geq 7.7$  mmol/L within the first 24 hours after IV-rtPA; type and location of the ICH according to the European Cooperative Acute Stroke Study criteria [7]. Hemorrhagic Infarction (HI) was defined as a petechial infarction without space-occupying effect (HI1: small petechiae; HI2: more confluent petechiae), parenchymal Hemorrhage (PH) was defined as a hemorrhage (coagulum) with mass effect (PH1:  $<30\%$  of the infarcted area with mild space-occupying effect; PH2:  $>30\%$  of the infarcted area with significant space-occupying effect), and rPH was defined as an extra-ischemic remote hematoma, possibly multifocal in nature with and without mass effect (these hemorrhages occurred on CT in brain regions without visible ischemic damage that was remote from an ischemic infarct or in brains without visible ischemic lesion on CT). Lobar rPH were defined as any extra ischemic ICH after IV-rtPA with selective involvement of the cerebral cortex, underlying white matter, or both. Deep rPH were defined as any extra ischemic ICH after IV-rtPA with selective involvement of the basal ganglia, thalamus, internal capsule, external capsule, corpus callosum, deep and periventricular white matter, brainstem or cerebellum. We included patients with concomitant PH and rPH in the rPH group.

The MRI protocol was standardized at each hospital. All studies were performed within the first 14 days from the onset of stroke and were evaluated by one reader (stroke neurologist or neuroradiologist). In most patients, imaging was 1.5-T field strength and always included T1-weighted, T2-weighted, fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), T2\*-weighted gradient-recalled echo sequences and diffusion weighted imaging. We evaluated the number and location of cerebral microbleeds (CMB). CMB were defined as small (2-10mm), perivascular, well demarcated hypointense, rounded lesions on MRI on T2\*-weighted gradient-recalled echo sequences or sensitive to magnetic susceptibility [8]. The number of CMB was classified as single ( $n = 1$ ) or multiple ( $n > 1$ ). The location of CMB was classified as deep, lobar or

mixed. We classified as deep CMB when they were in the basal ganglia, thalamus, internal capsule, external capsule, corpus callosum, deep and periventricular white matter or brainstem. We classified as lobar CMB when they were in cortical and subcortical regions (including subcortical U fibers). Mixed CMB were considered if the CMB were in deep and lobar locations or CMB in cerebellum. Leukoaraiosis was assessed on FLAIR images with a simplified scale of Fazekas and Schmidt [9]. We defined severe leukoaraiosis as a score of 2 (periventricular smooth halo or deep beginning confluent foci) or 3 (periventricular irregular lesions extending into deep white matter or deep confluent lesions). Cortical superficial siderosis was defined as linear residues of blood products in the superficial layers of the cerebral cortex that showed a characteristic gyriiform pattern of low signal on T2\* gradient-recalled echo images without corresponding hyperintense signal on T1-weighted or fluid-attenuated inversion recovery images [10].

## Statistical analysis

We compared all of the variables among patients with deep rPH and patients with no ICH, and also among patients with lobar rPH and those with no ICH.

Due to the non-normal distribution of the continuous variables, the bivariate analyses were performed with the Mann-Whitney U-test. Categorical variables were compared with Chi-Square or the Fisher's exact test. A p value <0.05 was considered statistically significant.

## Results

Of the 1309 patients with stroke treated with IV-rtPA during the study period 378 were excluded; thus 934 patients were included in the final analysis (Fig 1). Their mean age was 73.9 ±12.6 years and 52.8% were men. We observed 25 (2.6%) patients with a lobar rPH, 9 (0.9%) with a deep rPH and 900 with no ICH. We evaluated MRI results of 382 patients: 13 with lobar rPH, 5 with deep rPH and 364 with no ICH.

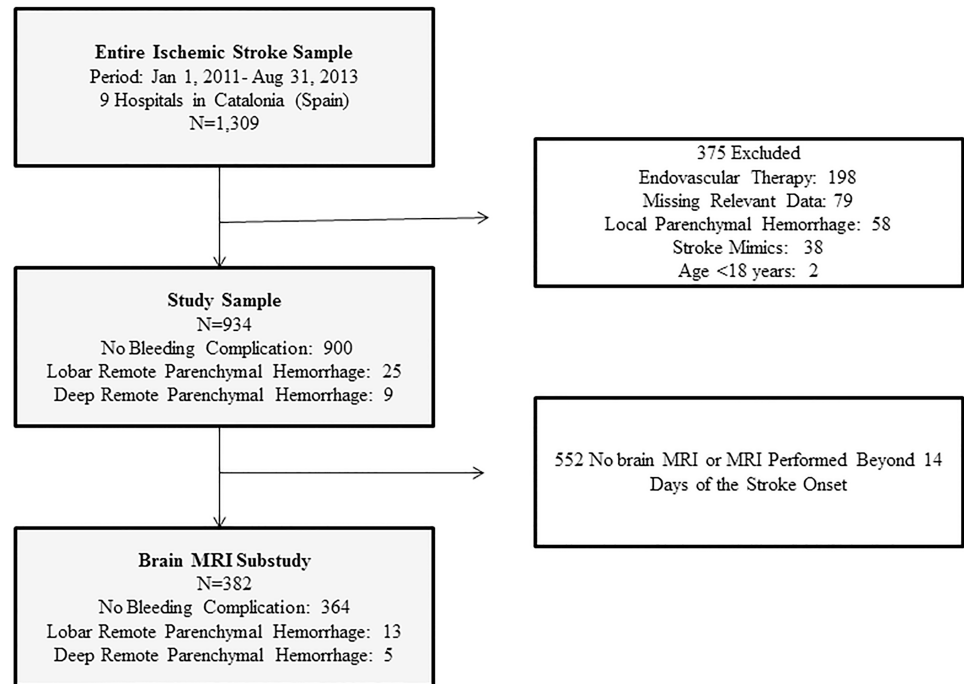
Demographic variables, medical history, stroke severity, blood tests and onset-to-needle time were not different between patients with deep rPH or lobar rPH and patients without any ICH. (Table 1)

Hypertensive episodes within the first 24 hours of IV-rtPA were significantly more common in patients with deep rPH compared to patients with no ICH (77.7% vs 23.3%,  $p < 0.001$ ). The presence of CMB (53.8% vs 7.9%,  $p < 0.001$ ), lobar distribution of CMB (53.8% vs 3.0%,  $p < 0.001$ ), multiple CMB (30.7% vs 4.4%,  $p = 0.003$ ) and severe leukoaraiosis (76.9% vs 42%,  $p = 0.02$ ) were significantly more frequent in patients with lobar rPH compared to those without ICH. (Table 1).

## Discussion

We found that deep rPH and lobar rPH exhibited different risk factors. Deep rPH was associated with hypertensive episodes within the first 24 hours after IV-rtPA infusion, whereas lobar rPH was associated with neuroimaging surrogate markers of CAA.

There is increasing evidence of a link between CAA and ICH after IV-rtPA [2,11,12]. A large meta-analysis [11] of patients with ischemic stroke who were treated with IV-rtPA showed that patients who exhibited CMB and had a high burden of CMB were associated with a high risk symptomatic ICH. A positron emission tomography study [12] found an association between patients with CAA and IV-rtPA associated ICH. However, in these studies [11,12] a separate analysis of rPH was not reported. Recently, a multicenter study [2] showed that lobar CMB were associated with rPH. In addition, rPH after IV-rtPA has been documented to occur at a site of CMB [13]. Leukoaraiosis or white matter hyperintensities include



**Fig 1. Study flow diagram (patients may have had multiple reasons for not being included in the analysis).** MRI indicates magnetic resonance imaging.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178284.g001>

a ubiquitous phenomenon of ageing, but occur with much greater volume in CAA patients [14]. Progressive leukoariosis has been associated with incident lobar hemorrhages in CAA patients [15]. In addition, a previous study showed that severe leukoariosis increased the risk of rPH [4]. Finally, a pathological study of 5 patients with ICH after thrombolytic therapy in myocardial infarction, showed that 3 of them had CAA [16]. All these findings, although preliminary, suggest that a proportion of rPH is explained by the vascular fragility of CAA together with the toxicity of IV-rtPA.

In patients without hypertension and a deep or infratentorial spontaneous ICH, blood pressure  $\geq 160/100$ mmHg is sufficient evidence to conclude that bleedings are hypertension-related [17]. Thus, in patients with an acute ischemic stroke, we feel safe in speculating that deep rPH is the result of two concomitant processes (hypertensive episodes and IV-rtPA). Similarly, patients with hypertension who are under treatment with anticoagulants have a high risk of a spontaneous deep ICH [6]. Consistent with our findings, two large studies [3,18] showed that a high systolic blood pressure after IV-rtPA is associated with rPH and any symptomatic ICH. We do not know whether deep rPH can be prevented by a rapid and persistent control of blood pressure in the acute phase of stroke, but this question may be answered by the results of the on-going ENCHANTED trial [19].

Our results must be interpreted cautiously. First, this is a retrospective analysis from a prospectively collected database. Like any register, reporting bias cannot be totally excluded, although it was a mandatory and externally audited registry. Second, MRI results were evaluated by different investigators according to local protocols, and without intra or inter-rater variability analyses. Third, all of the MRI studies were performed after IV-rtPA. It is known that 4.9–12.7% of acute stroke patients treated with IV-rtPA develop new CMB within the first week after symptom onset, and thus, not all CMB demonstrated in the MRI may be chronic in nature [20,21]. In addition, a pooled meta-analysis showed that patients with new CMB after

**Table 1. Bivariate analyses of baseline variables of deep rPH, lobar rPH and patients without ICH.**

	Deep rPH n = 9	Lobar rPH n = 25	No ICH n = 900	p value Deep rPH vs No ICH	p value Lobar rPH vs No ICH
Age, years, median (IQR)	78 (73–85)	78 (72–84)	77 (67–83)	0.46*	0.39*
Men, n (%)	3/9 (33.3)	13/25 (52)	477/900 (53)	0.32†	0.99†
Hypertension, n (%)	5/9 (55.5)	17/25 (68)	651/900 (72.3)	0.27†	0.65†
Diabetes, n (%)	3/9 (33.3)	4/25 (16)	213/900 (23.6)	0.45†	0.47†
Atrial fibrillation, n (%)	3/9 (33.3)	6/25 (24)	213/900 (23.6)	0.45†	0.99†
TIA/Stroke, n (%)	2/9 (22.2)	4/25 (16)	130/900 (14.4)	0.62†	0.77†
Antiplatelets, n (%)	4/9 (44.4)	13/25 (52)	330/900 (36.6)	0.73†	0.14†
Anticoagulants, n (%)	2/9 (22.2)	1/25 (4)	60/900 (6.6)	0.12‡	0.99‡
Baseline NIHSS, median (IQR)	12 (6–15.5)	11 (5–19)	10 (6–17)	0.88*	0.66*
Onset-to-needle time (min), median (IQR)	150 (125–257)	144 (97–187)	135 (99–180)	0.08*	0.53*
Platelet count, 10 <sup>9</sup> /L, median (IQR)	210 (162–236)	208 (180–243)	215 (177–257)	0.69*	0.43*
aPTT (ratio), median (IQR)	0.9 (0.8–0.9)	0.92 (0.85–0.94)	0.89 (0.83–0.94)	0.70*	0.44*
INR, median (IQR)	1.0 (1.0–1.2)	1.0 (0.9–1.1)	1.0 (0.9–1.1)	0.42*	0.92*
INR anticoagulants, median (IQR)	1.4	1.3	1.3 (1.2–1.5)	0.76*	0.95*
Hypertension 24h, n (%)	7/9 (77.7)	6/23 (26)	206/884 (23.3)	<0.001†	0.60†
Hyperglycemia 24h, n (%)	2/9 (22.2)	3/23 (13)	180/789 (22.8)	0.99†	0.15†
1 CMB, n (%)	1/5 (20)	7/13 (53.8)	29/364 (7.9)	0.34‡	<0.001‡
>1 CMB, n (%)	0/5 (0)	4/13 (30.7)	16/359 (4.4)	0.99‡	0.003‡
Lobar CMB, n (%)	1/5 (20)	7/13 (53.8)	11/364 (3.0)	0.15‡	<0.001‡
Deep CMB, n (%)	0/5 (0)	0/13 (0)	5/364 (1.3)	0.99‡	0.99‡
Mixed CMB, n (%)	0/5 (0)	0/13 (0)	9/364 (2.4)	0.99‡	0.99‡
Severe Leukoaraiosis, n (%)	0/5 (0)	10/13 (76.9)	153/360 (42)	0.07‡	0.02‡
CSS, n (%)	1/5 (20)	1/13 (7.6)	4/354 (1.1)	0.06‡	0.16‡

Values are expressed as absolute counts and percentage for categorical variables and median and interquartile range (IQR) for continuous variables. P values are given for difference between patients with deep or lobar remote parenchymal hemorrhage (rPH) and patients without any intracranial hemorrhage (ICH). The p values were obtained by Mann-Whitney U Test (\*),  $\chi^2$  Test (†) or Fisher exact test (‡). TIA, indicates transient ischemic attack; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; aPTT, activated partial thromboplastin time; INR, international normalized ratio; INR anticoagulants, international normalized ratio in patients who were treated with oral anticoagulants; Hypertension 24h, hypertensive episodes within first 24 hours of intravenous thrombolysis; Hyperglycemia 24h, capillary glucose  $\geq 7.7$  mmol/L within the first 24 hours of intravenous thrombolysis; CMB cerebral microbleeds; Severe Leukoaraiosis, a score of 2 or 3 in a simplified scale of Fazekas and Schmidt [9]; CSS, cortical superficial siderosis.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178284.t001>

IV-rtPA have an increased risk of rPH [22]. Fourth, we categorized hypertensive episodes within the first 24 hours after IV-rtPA, but we did not know the number of hypertensive episodes of the exact time that blood pressure was uncontrolled. Fifth, our registry did not include the total dose of IV-rtPA and the fibrinogen levels. It is documented that some patients with ischemic stroke or myocardial infarction after a high dose of IV-rtPA have higher fibrinogen degradation products and lower fibrinogen levels [16,23]. Fibrinogen degradation coagulopathy after IV-rtPA is a relevant cause of symptomatic ICH and other major systemic bleeding events [16,23]. Sixth, the low number of events was a limitation to find other etiologies of rPH such as the use of anticoagulants, blood dyscrasias or structural vascular abnormalities [7,24]. A meta-analysis suggested an increased risk of symptomatic ICH after IV-rtPA in patients with subtherapeutic (international normalized ratio  $\leq 1.7$ ) warfarin therapy but a detailed analysis about rPH was not provided [24]. In our study there were 63 patients (2 deep rPH, 1 lobar

and 60 without any ICH) who were treated with oral anticoagulants prior to IV-rtPA but the international normalized ratio was not different between groups. Finally, we studied a small number of patients with rPH. Thus, the results of the statistical analysis should be interpreted cautiously, especially regarding the MRI substudy. In addition, due to the low number of events, we could not perform multivariate analyses to adjust for confounding factors.

Although our findings are exploratory, they may facilitate the design of future studies to clarify the risk factors of deep and lobar rPH. We believe that our results contribute to the growing evidence of the association among patients with a high MRI burden of small-vessel disease and rPH. However, our data do not justify withholding IV-rtPA in patients who are otherwise candidates for this treatment or for primary endovascular reperfusion therapy. Additionally, it seems prudent to prevent hypertensive episodes above the limits established by current guidelines.

## Acknowledgments

We thank Prof. William Stone for his helpful comments in copyediting of the manuscript.

## Author Contributions

**Conceptualization:** Luis Prats-Sanchez, Joan Martí-Fàbregas.

**Data curation:** Luis Prats-Sanchez, Joan Martí-Fàbregas.

**Formal analysis:** Luis Prats-Sanchez, Joan Martí-Fàbregas.

**Funding acquisition:** Joan Martí-Fàbregas.

**Investigation:** Luis Prats-Sanchez, Alejandro Martínez-Domeño, Pol Camps-Renom, Raquel Delgado-Mederos, Daniel Guisado-Alonso, Rebeca Marín, Laura Dorado, Salvatore Rudilosso, Alejandra Gómez-González, Francisco Purroy, Manuel Gómez-Choco, David Cánovas, Dolores Cocho, Moises Garces, Sonia Abilleira, Joan Martí-Fàbregas.

**Methodology:** Luis Prats-Sanchez, Joan Martí-Fàbregas.

**Project administration:** Luis Prats-Sanchez.

**Resources:** Luis Prats-Sanchez, Joan Martí-Fàbregas.

**Supervision:** Joan Martí-Fàbregas.

**Validation:** Luis Prats-Sanchez, Joan Martí-Fàbregas.

**Visualization:** Luis Prats-Sanchez.

**Writing – original draft:** Luis Prats-Sanchez.

**Writing – review & editing:** Luis Prats-Sanchez, Alejandro Martínez-Domeño, Pol Camps-Renom, Raquel Delgado-Mederos, Daniel Guisado-Alonso, Rebeca Marín, Laura Dorado, Salvatore Rudilosso, Alejandra Gómez-González, Francisco Purroy, Manuel Gómez-Choco, David Cánovas, Dolores Cocho, Moises Garces, Sonia Abilleira, Joan Martí-Fàbregas.

## References

1. Derex L, Nighoghossian N. Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79:1093–1099. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.133371> PMID: 18223014
2. Prats-Sánchez L, Camps-Renom P, Sotoca-Fernández J, Delgado-Mederos R, Martínez-Domeño A, Marín R, et al. Remote intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. Results from a



- multicenter study. *Stroke*.2016; 47:2003–2009. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013952> PMID: 27406103
3. Mazya MV, Ahmed N, Ford GA, Hobohm C, Mikulik R, Nunes AP, et al. Remote or extracerebral intracerebral hemorrhage- an uncommon complication of stroke thrombolysis: results from the safe implementation of treatments in stroke-international stroke thrombolysis register. *Stroke*.2014; 45:1657–1663. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004923> PMID: 24788971
  4. Curtze S, Putaala J, Sibolt G, Melkas S, Mustanoja S, Haapaniemi E, et al. Cerebral white matter lesions and post-thrombolytic remote parenchymal hemorrhage. *Ann Neurol*.2016; 80:593–599. <https://doi.org/10.1002/ana.24760> PMID: 27531598
  5. Pantoni L, Fierini F, Poggesi A. Thrombolysis in acute stroke patients with cerebral small vessel disease. *Cerebrovasc Dis*.2014; 37:5–13. <https://doi.org/10.1159/000356796> PMID: 24355873
  6. Martí-Fàbregas J, Prats-Sánchez L, Martínez-Domeño A, Camps-Renom P, Marín R, Jiménez-Xarrié E, et al. The H-ATOMIC Criteria for the Etiologic Classification of Patients with Intracerebral Hemorrhage. *Plos One*.2016; 6: e0156992. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156992>
  7. Trouillas P, Von Kummer R. Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke*.2006; 37:556–561. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000196942.84707.71> PMID: 16397182
  8. Charidimou A, Shoamanesh A, Wilson D, Gang Q, Fox Z, Jäger HR, et al. Cerebral microbleeds and postthrombolysis intracerebral hemorrhage risk: updated meta-analysis. *Neurology*.2015; 85:927–934. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001923> PMID: 26296519
  9. Kapeller P, Barber R, Vermeulen RJ, Ader H, Scheltens P, Freidl W, et al. Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging: scale comparison, interrater agreement, and correlations with quantitative measurements. *Stroke*.2003; 34:441–445. PMID: 12574557
  10. Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, Opherk C, Akoudad S, Baron JC, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain*.2015; 138:2126–2139 <https://doi.org/10.1093/brain/awv162> PMID: 26115675
  11. Tsvigoulis G, Zand R, Katsanos A, Turc G, Nolte C, Jung S, et al. Risk of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke and High Cerebral Microbleed Burden. A Meta-analysis. *JAMA Neurol*.2016; 73:675–683. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0292> PMID: 27088650
  12. Ly JV, Rowe CC, Villemagne VL, Zavala JA, Ma H, O’Keefe G, et al. Cerebral  $\beta$ -amyloid detected by Pittsburgh compound B positron emission topography predisposes to recombinant tissue plasminogen activator-related hemorrhage. *Ann Neurol*.2010; 68:959–962. <https://doi.org/10.1002/ana.22072> PMID: 20661925
  13. Kidwell CS, Saver JL, Villablanca JP, Duckwiler G, Fredieu A, Gough K, et al. Magnetic resonance imaging detection of microbleeds before thrombolysis: an emerging application. *Stroke*.2002; 33:95–98. PMID: 11779895
  14. Greenberg SM, Al-Shahi Salman R, Biessels GJ, van Buchem M, Cordonnier C, Lee JM, et al. Outcome markers for clinical trials in cerebral amyloid angiopathy. *Lancet Neurol*. 2014; 13:419–28. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70003-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70003-1) PMID: 24581702
  15. Chen YW, Gurol ME, Rosand J, Viswanathan A, Rakich SM, Groover TR, et al. Progression of white matter lesions and hemorrhages in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*.2006; 67:83–87. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000223613.57229.24> PMID: 16832082
  16. Sloan MA, Price TR, Petito CK, Randall AM, Solomon RE, Terrin ML, et al. Clinical features and pathogenesis of intracerebral hemorrhage after rt-PA and heparin therapy for acute myocardial infarction: the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II Pilot and Randomized Clinical Trial combined experience. *Neurology*.1995; 45:649–658. PMID: 7723950
  17. Meretoja A, Strbian D, Putaala J, Curtze S, Haapaniemi E, Mustanoja S, et al. SMASH-U a proposal for etiologic classification of intracerebral hemorrhage. *Stroke*.2012; 43:2592–2597. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.661603> PMID: 22858729
  18. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, Castillo J, Ford GA, Kaste M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke*.2009; 40:2442–2449. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.548602> PMID: 19461022
  19. Anderson Craig SA. Enhanced control of hypertension and thrombolysis stroke study (ENCHANTED). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01422616>. Accessed May 1, 2017.
  20. Kimura K, Aoki J, Shibazaki K, Saji N, Uemura J, Sakamoto Y. New appearance of extracerebral microbleeds on T2\*-weighted magnetic resonance imaging 24 hours after tissue-type plasminogen activator

administration. *Stroke*. 2013; 44:2776–2281. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001778> PMID: 23887835

21. Jeon SB, Kwon SU, Cho AH, Yun SC, Kim JS, Kang DW. Rapid appearance of new cerebral microbleeds after acute ischemic stroke. *Neurology*. 2009; 73:1638–1644. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bd110f> PMID: 19759365
22. Shoamanesh A, Yan S, Charidimou A. New cerebral microbleeds and mechanism of post-thrombolysis remote intracerebral hemorrhage: “Red meets white” revisited. *Front Neurol*. 2015; 6:203. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00203> PMID: 26441822
23. Matosevic B, Knoflach M, Werner P, Pechlaner R, Zangerle A, Ruecker M, et al. Fibrinogen degradation coagulopathy and bleeding complications after stroke thrombolysis. *Neurology*. 2013; 80:1216–1224. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182897015> PMID: 23486872
24. Ruecker M, Matosevic B, Willeit P, Kirchmayr M, Zangerle A, Knoflach M, et al. Subtherapeutic warfarin therapy entails an increased bleeding risk after stroke thrombolysis. *Neurology*. 2012; 79:31–38. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31825dcd0> PMID: 22649217





## **Resumen global de los resultados**



## **Resumen global de resultados del trabajo número 1**

### **Remote Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis. Results From a Multicenter Study**

Luis Prats-Sánchez, MD; Pol Camps-Renom, MD; Javier Sotoca-Fernández, MD; Raquel Delgado-Mederos, MD, PhD; Alejandro Martínez-Domeño, MD; Rebeca Marín, RN; Miriam Almendrote, MD; Laura Dorado, MD, PhD; Meritxell Gomis, MD, PhD; Javier Codas, MD; Laura Llull, MD; Alejandra Gómez González, MD; Jaume Roquer, MD, PhD; Francisco Purroy, MD, PhD; Manuel Gómez-Choco, MD; David Cánovas, MD; Dolores Cocho, MD, PhD; Moises Garces, MD; Sonia Abilleira, MD, PhD; Joan Martí-Fàbregas, MD, PhD; on behalf of the Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium (Cat-SCR)

From the Department of Neurology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Biomedical Research Institute, IIB-Sant Pau, Barcelona, Spain (L.P.-S., P.C.-R., J.S.-F., R.D.-M., A.M.-D., R.M., J.M.-F.); Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain (M.A., L.D., M.G.); Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain (J.C., L.L.); Hospital del Mar, Barcelona, Spain (A.G.G., J.R.); Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, Spain (F.P.); Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Spain (M.G.-C.); Hospital Universitari de Sabadell-Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Spain (D.C.); Hospital General Universitari de Granollers, Granollers, Spain (D.C.); Hospital Verge de la Cinta, Tortosa, Spain (M.G.); and Stroke Programme/Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia, Barcelona, Spain (S.A.).

***Stroke*. 2016;47:2003-2009. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013952.**

**Objetivos:** El objetivo fue analizar la frecuencia, factores de riesgo, características clínicas, radiológicas y pronóstico de la hemorragia remota (rPH). En aquellos pacientes en los que se realizó una RM cerebral se evaluó el número, distribución y carga de de microsangrados, siderosis superficial, leucoaraiosis y lesiones isquémicas agudas silentes por TC craneal.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional y multicéntrico (9 centros terciarios de ictus) de pacientes consecutivos con ictus isquémico tratados con rt-PA endovenoso. Los pacientes fueron incluidos consecutivamente en una base de datos. Definimos transformación hemorrágica tipo rPH como cualquier sangrado extra isquémico en parénquima cerebral en la TC craneal de control realizada durante las primeras 36 horas desde el ingreso hospitalario. Recogimos variables demográficas, clínicas, radiológicas y pronósticas. Comparamos pacientes con rPH con aquellos sin rPH. Los factores de riesgo asociados independientemente a rPH se obtuvieron mediante un análisis de regresión logística.

**Resultados:** Se evaluaron 992 pacientes (edad media  $74.0 \pm 12.6$  años) de los cuales 52.9% fueron hombres y en 408 de ellos se realizó un estudio con RM cerebral. Se objetivó una o varias rPH en 34 pacientes, de los cuales en 26 (2.6%) fue una rPH sin hemorragia local concomitante, y en 8 (0.8%) una rPH con hemorragia local concomitante. En el resto de pacientes observamos que 58 pacientes tuvieron una hemorragia local y 900 (90.7%) no tuvieron complicaciones hemorrágicas. La ratio entre rPH única o múltiple fue de 1.6 y la localización más frecuente de la rPH fue lobular (25 pacientes, 73.5%), seguida de profunda en 6 (17.6%) y en tronco/cerebelo en 3 (8.8%). Los microsangrados lobulares (odds ratio, 8.0; intervalo de confianza 95%, 2.3–27.2) y las lesiones isquémicas agudas silentes (odds ratio, 4.8; intervalo de confianza 95%, 1.6–14.1) fueron los factores de riesgo asociados de forma independiente a rPH. En relación al pronóstico, a los 3 meses de seguimiento la proporción de pacientes con pronóstico favorable (escala mRS $\leq 2$ ) fue menor en pacientes con rPH (26.4%), rPH sintomática (11.8%), hemorragia local (29.7%) y hemorragia local sintomática (16%), comparado con pacientes sin transformación hemorrágica (57.8%,  $p < 0.001$ ). La mortalidad a los 3 meses de seguimiento fue mayor en pacientes con rPH (35.3%,  $p = 0.002$ ), rPH sintomática

(52.9%,  $p < 0.001$ ), PH (38.5%,  $p < 0.001$ ) y PH sintomática (64%,  $p < 0.001$ ) comparado con pacientes sin transformación hemorrágica (13%).

## **Resumen global de resultados del trabajo número 2**

### **Risk factors are different for deep and lobar remote hemorrhages after intravenous thrombolysis**

Luis Prats-Sanchez<sup>1</sup>, Alejandro Martínez-Domeño<sup>1</sup>, Pol Camps-Renom<sup>1</sup>, Raquel Delgado-Mederos<sup>1</sup>, Daniel Guisado-Alonso<sup>1</sup>, Rebeca Marín<sup>1</sup>, Laura Dorado<sup>2</sup>, Salvatore Rudilosso<sup>3</sup>, Alejandra Gómez-Gonzalez<sup>4</sup>, Francisco Purroy<sup>5</sup>, Manuel Gómez-Choco<sup>6</sup>, David Cánovas<sup>7</sup>, Dolores Cocho<sup>8</sup>, Moises Garces<sup>9</sup>, Sonia Abilleira<sup>10</sup>, Joan Martí Fàbregas<sup>1,11</sup>

**1** Servei de neurologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Biomedical Research Institute, IIB-Sant Pau), Barcelona, Spain, **2** Department of Neurology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain, **3** Department of Neurology, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Spain, **4** Department of Neurology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain, **5** Department of Neurology, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, Spain, **6** Department of Neurology, Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Spain, **7** Department of Neurology, Hospital Universitari de Sabadell-Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Spain, **8** Department of Neurology, Hospital General Universitari de Granollers, Granollers, Spain, **9** Department of Neurology, Hospital Verge de la Cinta, Tortosa, Spain, **10** Stroke Programme/Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia, Barcelona, Spain, **11** Medicine Department, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

**PLoS ONE 12(6): e0178284. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178284>**

**Objetivos:**

El objetivo fue evaluar los factores de riesgo clínicos y radiológicos de las hemorragias remotas (rPH) de localización profunda y lobular.

**Métodos:**

Se realizó un estudio descriptivo y multicéntrico (9 centros terciarios de ictus) de pacientes consecutivos con ictus isquémico tratados con rt-PA endovenoso y con RM cerebral realizada durante los primeros 14 días desde el ingreso. Se excluyeron pacientes con transformación hemorrágica local. Los pacientes fueron incluidos consecutivamente en una base de datos. Recogimos variables demográficas, clínicas, radiológicas de RM cerebral (número y localización de microsangrados; grado de leucoaraiosis; y siderosis superficial) y pronósticas. Comparamos pacientes con rPH lobular o rPH profunda con aquellos sin transformación hemorrágica.

**Resultados:**

Se analizaron 934 pacientes con una edad media de  $73.9 \pm 12.6$  años y 52.8% de ellos fueron hombres. Observamos que 25 (2.6%) tuvieron una rPH lobular, 9 (0.9%) una rPH profunda y 900 no tuvieron transformación hemorrágica parenquimatosa. Se evaluaron los datos de 382 pacientes con RM cerebral: 13 con rPH lobular y 5 con rPH profunda.

En comparación a pacientes sin transformación hemorrágica, el factor de riesgo de las rPH profundas fueron las crisis hipertensivas ( $>185/105$ mmHg) durante las siguientes 24 horas de recibir tratamiento con rt-PA endovenoso (7.9% vs 53.8%,  $p < 0.001$ ). Los factores de riesgo de las rPH lobulares fueron la presencia de microsangrados (53.8% vs 7.9%,  $p < 0.001$ ), los microsangrados de distribución lobular (53.8% vs 3.0%,  $p < 0.001$ ), tener múltiples microsangrados (30.7% vs 4.4%,  $p = 0.003$ ) y leucoaraiosis grave (76.9% vs 42%,  $p = 0.02$ ).

## **Resumen global de la discusión de los resultados**





## Discusión de resultados

El tratamiento del ictus isquémico agudo con rt-PA endovenoso dentro de las primeras 4,5 horas desde el inicio de los síntomas aumenta la probabilidad de buen pronóstico.<sup>31,45,46</sup> Sin embargo, a pesar de su eficacia un porcentaje bajo de pacientes pueden presentar complicaciones graves derivadas del tratamiento en forma de transformación hemorrágica del infarto.<sup>29,46,52,53,54</sup> La mayoría de estudios previos dedicados a la frecuencia, factores de riesgo y pronóstico de la transformación hemorrágica posterior al tratamiento con rt-PA se enfocaron en la hemorragia local.<sup>54</sup> En cambio, previamente a la realización del presente trabajo de tesis, la transformación hemorrágica en una región remota se consideraba infrecuente e impredecible.<sup>57,59,94</sup> Se describieron una serie de hipótesis en relación a las causas de la rPH tales como las discrasias sanguíneas, múltiples áreas embólicas o una vasculopatía cerebral como la angiopatía amiloide cerebral. Sin embargo, no existían estudios confirmatorios.<sup>57,94</sup>

En nuestro estudio, el hallazgo más destacable fue que los microsangrados de localización lobular, que son marcadores indirectos de la angiopatía amiloide cerebral, y las lesiones isquémicas múltiples silentes se asociaron de forma independiente a la rPH. Además, investigamos si el perfil de factores de riesgo de rPH podría ser diferente en función de si la rPH era de localización profunda o lobular. Encontramos que las rPH profundas se asociaron a crisis hipertensivas (>185/105mmHg) durante las primeras 24 horas desde haber recibido el rt-PA endovenoso, mientras que las rPH lobulares se asociaron a la presencia, carga y localización lobular de los microsangrados, y a un mayor grado de leucoaraiosis. Finalmente, en concordancia con estudios previos,<sup>97-99</sup> la rPH se asoció a un mayor riesgo de dependencia funcional y mortalidad a los 3 meses de seguimiento.

La frecuencia de rPH en nuestra serie (3.4%) se encuentra en el rango de los estudios previos.<sup>57,100</sup> El estudio más comparable en cuanto a diseño, basado en un registro multicéntrico y con una misma definición de rPH fue el de Mazya et al.<sup>97</sup> De 43.494 pacientes con ictus tratados con rt-PA endovenoso y con una TC craneal de control a las 24-36 horas encontraron que 3.2% de los pacientes tuvieron rPH, específicamente rPH pura (definida como rPH sin una transformación hemorrágica local concomitante) en 970

pacientes (2.2%) y rPH con hemorragia local concomitante en 438 pacientes (1.0%). Sin embargo, es destacable que nuestro estudio demuestra mayor fiabilidad ya que la metodología exigió la revisión de toda TC craneal por dos investigadores expertos en patología vascular cerebral para confirmar si el diagnóstico de rPH fue el correcto. Además, se pudo analizar el número de rPH, la topografía (lobular, profunda o tronco cerebral) y su correlación clínica para evaluar qué rPH fueron sintomáticas. Existen dos estudios adicionales, unicéntricos, con un menor número de pacientes y con un diseño retrospectivo (Martínez-Hernandez E et al, Gao Y et al)<sup>98,99</sup> que también encontraron una frecuencia similar de rPH, 3.3% y 2.2% respectivamente.

Los resultados del trabajo número 1 indican que tan solo analizando datos demográficos, clínicos, radiológicos basados en TC craneal y analíticos (tablas suplementarias I, II, III), la rPH es muy difícil de predecir. De hecho, en el estudio de Mazya et al.<sup>97</sup>, en el cual con un número mayor de pacientes con rPH que nuestro estudio y analizando variables similares, encontraron una asociación muy discreta pero significativa con el antecedente de ictus previo, mayor edad, mayor presión arterial inicial previamente a recibir rt-PA y el tratamiento previo con aspirina. En la discusión de su estudio<sup>97</sup>, hipotetizaron que la asociación entre una mayor edad e ictus previo podía estar relacionados con la angiopatía amiloide y otras vasculopatías cerebrales. Aun así, reconocieron que no encontraron ninguna variable fuertemente asociada a rPH. Por tanto, una de las claves para encontrar factores de riesgo independientes y claramente asociados a rPH fue analizar los marcadores indirectos en RM cerebral de angiopatía amiloide, en especial la presencia y localización de microsangrados (tabla 1 del trabajo 1), y evaluar si el perfil de riesgo de la rPH podría ser diferente en función de si la topografía era profunda, asociado a crisis hipertensivas, o lobular, asociado a la localización lobular de los microsangrados y mayor grado de leucoaraiosis (tabla 1 del trabajo número 2).

Los marcadores de RM cerebral que analizamos (microsangrados, la siderosis superficial, y la leucoaraiosis) son indicadores de una vasculopatía cerebral subyacente pero no siempre es debido a la angiopatía amiloide cerebral. Los microsangrados son un hallazgo frecuente en las RM cerebrales realizadas en pacientes con ictus (12.2-70%).<sup>77,101</sup> La explicación de la variabilidad está relacionada con la población estudiada (edad, etnia), causa de ictus que se estudia y los parámetros de la RM Cerebral (tipo de secuencia y

Teslas).<sup>77</sup> Sin embargo, los microsangrados de localización estrictamente lobular son aquellos característicos de la angiopatía amiloide, mientras que los microsangrados en localización profunda son indicativos de vasculopatía hipertensiva.<sup>102</sup> La siderosis superficial es infrecuente ya que tan solo se observa aproximadamente en un 1% de los pacientes con ictus.<sup>103</sup> Se trata de un marcador de RM Cerebral que indica sangrados repetidos en el espacio subaracnoideo a través de la pared frágil cargada de amiloide de vasos corticales o leptomeníngeos, y que predispone a hemorragia lobular en el futuro.<sup>104</sup> Finalmente, la leucoaraiosis (sinónimo a lesiones en sustancia hiperintensas en secuencias FLAIR o T2 de la RM cerebral) son un fenómeno típicamente asociado a la edad, pero que en pacientes con angiopatía amiloide ocurre de forma acelerada y en mayor grado alrededor de astas occipitales.<sup>91,93</sup> La leucoaraiosis progresiva se asocia a la hemorragia lobular en pacientes con angiopatía amiloide.<sup>105</sup> Además, un estudio posterior a los dos trabajos de la presente tesis encontró una asociación entre mayor grado de leucoaraiosis y rPH posterior a rt-PA endovenoso.<sup>106</sup>

La angiopatía amiloide cerebral esporádica, tras depositar  $\beta$ -amiloide en las paredes de vasos corticales y leptomeníngeos, los vuelve frágiles. Este fenómeno explica la tendencia a su ruptura, especialmente cuando se altera la hemostasia tal y como ocurre al administrar rt-PA endovenoso.<sup>102</sup> El mecanismo por el cual el depósito amiloide facilita la ruptura de los vasos no está claro pero algunas explicaciones incluyen la necrosis fibrinoide y la formación de microaneurismas.<sup>94</sup> Además, el depósito  $\beta$ -amiloide provoca cambios estructurales, funcionales, provoca efectos antitrombóticos y anticoagulantes locales.<sup>83,94</sup> Además de la edad, como principal factor de riesgo de angiopatía amiloide, existe una predisposición genética siendo el más estudiado la apolipoproteína E.<sup>102</sup> Los alelos de la apolipoproteína  $\epsilon 2$  (asociado a cambios vasculopáticos que llevan a la ruptura del vaso) y  $\epsilon 4$  (asociado a un depósito progresivo de  $\beta$ -amiloide) se relacionan con hemorragia espontánea, microsangrados y la angiopatía amiloide. Sin embargo, hoy en día aún existe escasa literatura para confirmar si los alelos  $\epsilon 2$  y  $\epsilon 4$  se asocian a mayor riesgo de transformación hemorrágica posterior a rt-PA endovenoso.<sup>107</sup>

En relación a los microsangrados, nuestro estudio está en concordancia con estudios previos que encontraron que aquellos pacientes con microsangrados previos antes de recibir rt-PA endovenoso en la RM Cerebral de control presentaban nuevos

microsangrados en regiones extraisquémicas e incluso alguna rPH.<sup>108,109</sup> Adicionalmente, un metaanálisis<sup>101</sup> reportó que la presencia de microsangrados doblaba el riesgo de transformación hemorrágica sintomática posterior al rt-PA endovenoso.

Otro hallazgo destacable de nuestro estudio fue encontrar una asociación entre múltiples lesiones isquémicas silentes en diferentes territorios vasculares y rPH posterior al rt-PA endovenoso. La definición clásica de rPH se basa en los hallazgos en la TC craneal de control a las 24-36 horas posteriores a la administración de rt-PA.<sup>59</sup> La TC craneal tiene una menor resolución que las secuencias de difusión de la RM cerebral para detectar lesiones isquémicas agudas/subagudas milimétricas.<sup>25</sup> Además, un ictus isquémico reciente (<3 meses) es una contraindicación absoluta para recibir tratamiento fibrinolítico por el alto riesgo de transformación hemorrágica debido al daño por reperfusión.<sup>29,49,50,51,52</sup> Una de las posibles explicaciones es la mayor frecuencia de fibrilación auricular de los pacientes con rPH en nuestra muestra (tabla 2 del trabajo número 1). Cuando la fibrilación auricular es la causa de ictus puede provocar embolismos en múltiples territorios vasculares aunque solo provocará síntomas si el embolismo se produce en áreas elocuentes o si son de gran tamaño. Otra posible explicación consiste en que las lesiones isquémicas agudas corticales son un marcador de angiopatía amiloide ya que el acúmulo de amiloide oblitera la luz de vasos corticales y leptomeníngeos produciendo microinfartos corticales.<sup>91</sup> Finalmente, los pacientes con ictus pueden tener lesiones isquémicas silentes en situaciones de hipoperfusión como puede ocurrir en lesiones isquémicas extensas que llevan a situaciones de hipertensión intracraneal.<sup>110</sup> La asociación de las lesiones isquémicas agudas silentes clínicamente y en TC craneal con los distintos tipos de transformación hemorrágica requiere estudios adicionales.

En pacientes con hipertensión conocida y una hemorragia cerebral profunda espontánea con una presión arterial inicial >160/100mmHg se considera suficiente para indicar que se relaciona con una causa hipertensiva.<sup>111</sup> Por tanto, en pacientes con ictus isquémico se podría especular que la rPH de localización profunda se produce como resultado de dos procesos, las crisis hipertensivas y el propio tratamiento fibrinolítico. Nuestros hallazgos son similares a dos estudios previos que encontraron asociación entre la presión sistólica elevada y la rPH,<sup>97</sup> e incluso mayor presión sistólica con cualquier transformación

hemorrágica sintomática.<sup>112</sup> Adicionalmente, en la fibrinólisis del infarto agudo de miocardio, se han relacionado las crisis hipertensivas con hemorragia cerebral y la aparición de nuevos microsangrados.<sup>108</sup> Tanto la hemorragia cerebral posterior a la fibrinólisis en el infarto agudo de miocardio como la aparición de nuevos microsangrados, se pueden considerar situaciones fisiopatológicamente muy similares al que ocurre en la rPH.

Los pacientes con rPH tienen mayor deterioro neurológico según la escala NIHSS, mayor dependencia funcional a los 3 meses de seguimiento según la escala mRS, y mayor mortalidad a los 3 meses de seguimiento en comparación a los pacientes sin transformación hemorrágica tipo rPH ni PH. Estos hallazgos confirman los resultados de estudios previos<sup>97-99</sup>. Respecto a la literatura previa, nuestro estudio añade información en relación a la frecuencia de rPH sintomática (50% de las rPH) y su impacto pronóstico (figura 2 del trabajo número 1). A los 3 meses de seguimiento, tener una rPH sintomática se asocia a una baja probabilidad de buen pronóstico funcional ya que solo un 11.8% de los pacientes fueron funcionalmente independientes y también se asoció a un alta mortalidad (52.9%). Las proporciones son muy similares a la transformación hemorrágica tipo local. La explicación más plausible consiste en que un ictus isquémico puede provocar secuelas neurológicas, y aumentar el grado de dependencia y la mortalidad. Si adicionalmente se añade una o más lesiones hemorrágicas en áreas neuronales indemnes el grado de dependencia y mortalidad es lógico que pueda ser mayor.

### **Limitaciones**

Los trabajos de la presente tesis presentan diversas limitaciones. La base del trabajo fueron registros clínicos con inclusión de datos prospectiva pero el diseño fue retrospectivo. Uno de los criterios de exclusión fue la ausencia de datos radiológicos y clínicos de seguimiento con lo que se excluyeron 80 pacientes (figura 1 de trabajo número 1). Por tanto, se redujo el número de pacientes totales y es posible que exista un sesgo en relación a la exclusión de pacientes que presentaron complicaciones más graves durante las primeras horas del ingreso hospitalario. Además, es posible que las RM cerebrales se realizaran en pacientes más jóvenes y con menos secuelas neurológicas, y con un propósito distinto al de estudiar la causa de la rPH. Una limitación adicional es que a pesar de diseñar un estudio multicéntrico con un gran número de pacientes, la rPH

es infrecuente y el número total de pacientes a estudio fue relativamente bajo, especialmente en relación a los pacientes con rPH y RM cerebral. El bajo número de pacientes con rPH nos llevó a limitar el número de análisis estadísticos para evitar sobresaturar el modelo final. Por este motivo elegimos el modelo estadístico más simple y biológicamente más plausible para explicar las causas de rPH. En el caso del trabajo número 2, el bajo número de pacientes con rPH lobular o profunda nos limitó a que solo realizáramos análisis bivariados. Otras limitaciones ligadas a la RM cerebral, incluyen que se revisaron por diferentes investigadores, bajo protocolos locales y sin ninguna evaluación intra o interobservador y que prácticamente todas las RM cerebrales se realizaron posteriormente a recibir tratamiento con rt-PA endovenoso. Tanto la siderosis superficial como los microsangrados pueden producirse por el propio rt-PA.<sup>104,108</sup> En el caso de los microsangrados entre 4.9 y 12.7% de los pacientes con ictus tratados con rt-PA pueden tener nuevos microsangrados que patológicamente corresponden a productos sanguíneos recientes.<sup>113</sup> En el caso de las lesiones isquémicas silentes pueden aparecer durante los primeros días desde el ictus y no estar presentes en el momento de recibir rt-PA.<sup>110</sup> Como cualquier otro marcador indirecto, los marcadores de angiopatía amiloide por RM cerebral no tienen una sensibilidad y especificidad perfecta, ya que existen lesiones radiológicas que simulan microsangrados y siderosis superficial.<sup>91,104</sup> En relación a la variable crisis hipertensivas durante las primeras 24 horas, fue una variable categórica y por tanto desconocemos tanto el número de crisis hipertensivas como cuánto tiempo los pacientes estuvieron por encima de los límites tensionales recomendados. Finalmente, no incluimos otras variables de interés como la dosis total de rt-PA endovenoso que recibió cada paciente y no se revisaron prospectivamente los niveles de fibrinógeno. Se ha reportado que los pacientes con ictus isquémico o infarto agudo de miocardio que reciben tratamiento con rt-PA endovenoso aumentan los productos de degradación de fibrinógeno (por ejemplo dímero D) y se reducen los niveles de fibrinógeno facilitando así hemorragias por coagulopatía por consumo.<sup>105,114</sup> Tampoco estudiamos otras posibles causas de rPH como las discrasias sanguíneas, malformaciones vasculares cerebrales, tumores cerebrales o sistemáticamente los valores de INR en pacientes que tomaban anticoagulantes orales.<sup>57,115</sup> Un meta-análisis sugirió un aumento del riesgo de transformación hemorrágica sintomática posteriormente a recibir rt-PA endovenoso en pacientes con INR<1.7 tratados con warfarina pero no analizaron

específicamente la hemorragia tipo rPH.<sup>115</sup> En nuestro estudio 63 pacientes tomaban fármacos antivitamina K (la mayoría acenocumarol pero no disponemos del dato específico) de los cuales 2 tuvieron rPH profunda, 1 rPH lobular y 60 no tuvieron complicaciones hemorrágicas tipo PH ni rPH y no encontramos diferencias estadísticas entre los valores de INR.





## **Conclusiones**



**Conclusión 1.** En nuestro estudio, las lesiones isquémicas silentes (Odds ratio 4.8, intervalo de confianza 95% 1.6-14.1) y los microsangrados de localización lobular (Odds ratio 8.0, intervalo de confianza 95% 2.3-27.2) se asociaron a la hemorragia remota posterior a la fibrinólisis endovenosa.

**Conclusión 2.** La frecuencia de hemorragia remota posterior al tratamiento con rt-PA endovenoso en el ictus isquémico agudo fue de 3.4%. Un 2.6% corresponden a una hemorragia remota aislada y un 0.8% a una hemorragia remota asociada a hemorragia local. La distribución más frecuente de las hemorragias remotas fue lobular (73.5% de las hemorragias remotas), seguida de profunda (17.6%) y tronco/cerebelo (8.8%).

**Conclusión 3.** Los pacientes con hemorragia remota tuvieron un mayor deterioro neurológico durante las primeras horas de ingreso, mayor dependencia funcional y mayor mortalidad a los 90 días de seguimiento que aquellos pacientes sin transformación hemorrágica. Cuando la hemorragia remota fue sintomática el grado de deterioro neurológico, dependencia funcional y mortalidad a los 90 días de seguimiento fue aún mayor.

**Conclusión 4.** De forma similar a la hemorragia cerebral espontánea, el perfil de factores de riesgo de la hemorragia remota posterior al tratamiento con rt-PA endovenoso difiere en función de la topografía. La hemorragia remota lobular se relaciona con la presencia, número, y localización lobular de los microsangrados, la siderosis superficial, y con un mayor grado de leucoaraiosis, mientras que la hemorragia remota de localización profunda se asocia con crisis hipertensivas durante las primeras 24 horas después de recibir tratamiento con rt-PA endovenoso.



**Líneas de futuro:**



En el presente proyecto de tesis hemos demostrado que la transformación hemorrágica tipo rPH es relativamente infrecuente y que aumenta el riesgo de mal pronóstico funcional y vital. Nuestros hallazgos sugieren una asociación entre la rPH y los marcadores indirectos de angiopatía amiloide, lesiones isquémicas silentes y en el caso de rPH profundas una correlación con crisis hipertensivas durante las primeras 24 horas posteriores al tratamiento con rt-PA endovenoso. No obstante, es un estudio con limitaciones destacando el bajo número de pacientes con rPH o el sesgo de pacientes ya que la indicación de la RM cerebral fue por un motivo clínico asistencial y no por estudiar las causas de la rPH. Por tanto, nuestros resultados requieren confirmación.

La primera cuestión a plantear es si en un paciente con microsangrados, o incluso con varios marcadores de RM cerebral de angiopatía amiloide es seguro o no administrar tratamiento con rt-PA endovenoso en caso de tener un ictus agudo. Tal y como se ha comentado en el apartado de limitaciones, nuestro estudio presenta un sesgo de selección de pacientes y las RM cerebrales fueron evaluadas por distintos investigadores. Aunque nuestros hallazgos son relevantes, no tienen la potencia de un ensayo clínico aleatorizado. Existen dos estudios (HERO y CROMIS-2)<sup>116,117</sup> observacionales y multicéntricos en relación a la toma de anticoagulantes orales en pacientes con microsangrados que pueden ayudar a generar hipótesis en relación a tener microsangrados y el tratamiento con rt-PA endovenoso. En el estudio HERO<sup>116</sup> se estudiaron 937 pacientes y encontraron que tener microsangrados (hazard ratio 2.7, intervalo de confianza 95% 1.1-7) y un mayor grado de leucoaraiosis (hazard ratio 5.7, intervalo de confianza 95% 1.6-20) se asociaron a mayor riesgo de hemorragia intracraneal. En el estudio CROMIS-2<sup>117</sup>, en el cual analizaron 1.447 pacientes, reportaron que el riesgo de hemorragia intracraneal en pacientes con microsangrados fue de 9.8 por cada 1000 pacientes-año (intervalo de confianza 95% 4.0-23). Respecto, a hemorragia cerebral espontánea, tener microsangrados se asoció a mayor riesgo de hemorragia durante el seguimiento (hazard ratio 3.8, intervalo de confianza 95% 1.1-13.1).<sup>117</sup> Un meta-análisis<sup>118</sup> de 20.322 pacientes de 38 cohortes diferentes encontraron que los pacientes con microsangrados tenían mayor riesgo de hemorragia intracraneal que de ictus isquémico, sin embargo el riesgo absoluto de ictus isquémico durante el seguimiento fue mayor que el de hemorragia intracraneal independientemente de la presencia, número y localización de los microsangrados. Son datos que apoyan nuestros hallazgos en relación a que los microsangrados y un mayor grado de



leucoaraiosis sean una de las explicaciones del mayor riesgo de rPH pero que aun así es posible que en global los pacientes con ictus tengan un beneficio pronóstico de recibir rt-PA independientemente de la presencia de microsangrados o leucoaraiosis avanzada. Por tanto, una posible línea de futuro sería diseñar un ensayo clínico sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con rt-PA endovenoso en pacientes con presencia de microsangrados o incluso con varios marcadores de angiopatía amiloide.<sup>93</sup> No obstante, es un estudio que es difícil que se realice ya que la mayoría de centros médicos utilizan TC craneal y técnicas de neuroimagen multimodal con TC perfusión para seleccionar pacientes para tratar con medidas de reperfusión de fase aguda.

La segunda cuestión que plantea el presente trabajo es si la rPH se puede prevenir. En el caso que la rPH se relacione con una vasculopatía intracraneal, por el momento no existe ningún fármaco o medida que haya demostrado disminuir el riesgo de ruptura vascular al administrar rt-PA endovenoso. Sin embargo, encontramos que el subgrupo de pacientes con rPH profunda se asociaba con crisis hipertensivas durante las primeras 24 horas posteriores a recibir rt-PA y es un subgrupo de complicaciones que se podría prevenir. El ensayo clínico ENCHANTED,<sup>119</sup> en el cual se incluyeron 2.227 pacientes aleatorizados a un tratamiento antihipertensivo posterior a rt-PA endovenoso según las guías clínicas (presión arterial sistólica <180mmHg) respecto a reducir la presión arterial a valores entre 130-140mmHg durante las primeras 72 horas, no encontraron diferencias en el pronóstico funcional según la escala mRS a los 3 meses de seguimiento pero el grupo de tratamiento agresivo de presión arterial mostró una reducción de la tasa de hemorragia intracraneal (OR 0.75, intervalo de confianza 95% 0.60-0.94, p=0.013) y el tratamiento hipotensor fue seguro. Es posible que uno de los subanálisis derivados del estudio ENCHANTED incluya si un tratamiento agresivo de la presión arterial pueda reducir el riesgo de rPH profundas.

Nuestros resultados y la revisión de la literatura existente nos llevan a plantear que puedan existir otras causas de rPH como la coagulopatía por consumo posterior al rt-PA endovenoso, la presencia de malformaciones vasculares cerebrales, tumores cerebrales, otro tipo de discrasias sanguíneas, o la toma de anticoagulantes antivitaminas K con INR<1.7, que requerirán estudios adicionales en el futuro para demostrar su asociación. Otra línea de investigación pendiente está relacionada con el riesgo genético según la

presencia de los alelos de la apolipoproteína E, o investigar las causas específicas de las lesiones isquémicas silentes y su importancia en el pronóstico.

Finalmente, carecemos de estudios de seguimiento de pacientes que han tenido una rPH. Si una de las causas es la angiopatía amiloide, es posible que muchos pacientes desarrollen deterioro cognitivo y mayor riesgo de hemorragia intracraneal durante el seguimiento.



## Bibliografía

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:2064-2089.
2. GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, Feigin VL, Nguyen G, et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med*. 2018;379:2429-2437.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-2128.
4. Vangen-Lønne AM, Wilsgaard T, Johnsen SH, et al. Declining incidence of ischemic stroke: What is the impact of changing Risk factors? The Tromsø study 1995 to 2012. *Stroke*. 2017;48:544-550.
5. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 2014;383:245-254.
6. Brea A, Laclaustra M, Martorell E, Pedragosa A. Epidemiology of cerebrovascular disease in Spain. *Clin Investig Arterioscler*. 2013;25:211-217.
7. Álvarez Sabín J. Mortalidad hospitalaria por Ictus. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1007-1009.
8. Koton S, Tanne D, Green MS, et al. Mortality and predictors of death 1 month and 3 years after first-ever ischemic stroke: data from the first national acute stroke Israeli survey (NASIS 2004). *Neuroepidemiology*. 2010;34:90-96.
9. Boehme Ak, Esenwa C, Elkind MS. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circ Res*. 2017;120:472-495.
10. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *Lancet*. 2010;376:112-123.

11. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146.
12. Caplan LR. Basic pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke. In: *Caplan's Stroke: A Clinical Approach*, 4th ed, Saunders Elsevier, Philadelphia 2009. p.22.
13. Caplan LR. Intracerebral haemorrhage. *Lancet*. 1992;339:656-658.
14. Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 2017;377:257-266.
15. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10171 in acute stroke treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.
16. Díez-Tejedor E, del Brutto O, Alvarez Sabín J, et al. Classification of the cerebrovascular diseases. Iberoamerican Cerebrovascular diseases Society. *Rev Neurol*. 2001;33:455-464.
17. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for health care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160-2236.
18. Chen PH, Gao S, Wang YJ, et al. Classifying ischemic stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18:452-456.
19. Nor AM, Davis J, Sen B, et al. The recognition of stroke in the emergency room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol*. 2005;4:727-734.
20. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the Modified Rankin Scale and its use in future stroke trials. *Stroke*. 2017;48:2007-2012.
21. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association stroke council, clinical cardiology council, cardiovascular radiology and intervention council, and the atherosclerotic peripheral vascular disease and quality of care outcomes in research interdisciplinary working group.

- ups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38:1655–1711.
22. Mullins ME, Schaefer PW, Sorensen AG, et al. CT and conventional and diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: study in 691 patients at presentation to the emergency department. *Radiology*. 2002;224:353–360.
  23. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS study group. Alberta Stroke Program Early CT Score. *Lancet*. 2000;355:1670-1674.
  24. Vo KD, Yoo AJ, Gupta A, et al. Multimodal diagnostic imaging for hyperacute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36:2206-2213.
  25. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology*. 2000;217:331–345.
  26. Luengo-Fernandez R, Paul NL, Gray AM, et al. Population-based study of disability and institutionalization after transient ischemic attack and stroke: 10-year results of the Oxford Vascular Study. *Stroke*. 2013;44:2854–2861.
  27. Poon MT, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:660–667.
  28. Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2011;42:1489–1494.
  29. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49:e46.
  30. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD000197.
  31. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:2364-2372.

32. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, et al. Low-Dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2016;374:2313–2323.
33. Logallo N, Novotny V, Assmus J, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol.* 2017;16:781-788.
34. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med.* 2018;378:11-21.
35. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med.* 2018;378:708-718.
36. Oliveira Filho. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke. Post T W, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on October 02, 2019.)
37. Hankey GJ. Stroke. *Lancet.* 2017;389:641-654.
38. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2013;369:11-19.
39. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med.* 2018;379:215-225.
40. Medcalf RL, Davis SM. Plasminogen activation and thrombolysis for ischemic stroke. *Int J Stroke.* 2012;7:419-425.
41. Hoylaerts M, Rijken DC, Lijnen HR, et al. Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator: role of fibrin. *J Biol Chem.* 1982;257:2912-2919.
42. Marder VJ, Novokhatny V. Direct fibrinolytic agents: biochemical attributes, preclinical foundation and clinical potential. *J Thromb Haemost.* 2010;8:433-444.
43. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333:1581-1588.

44. Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. *N Engl J Med.* 1999;340:1781-1787.
45. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1317-1329.
46. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2014;384:1929-1935.
47. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med.* 2019;380:1795-1803.
48. Brunström M, Carlberg B. Thrombolysis in acute stroke. *Lancet.* 2015;385:1394-1395.
49. Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, et al. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator. A science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2009;40:2945-2948.
50. Re-examining Acute Eligibility for Thrombolysis (TREAT) task force: Levine SR, Khatri P, Broderick JP, et al. Review, historical context, and clarifications of the NINDS rt-PA stroke trials exclusion criteria: Part 1: rapidly improving stroke symptoms. *Stroke.* 2013;44:2500-2505.
51. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, et al. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2016;47:581-641.
52. Xiong Y, Manwani B, Fisher M. Management of acute ischemic stroke. *Am J Med.* 2019;132:286-291.
53. Venkatasubba Rao CP, Suarez JJ. Management of stroke in the neurocritical care unit. *Continuum (Minneap Minn).* 2018;24:1658-1682.
54. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: A



- scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48:e343.
55. O'Carroll CB, Aguilar MI. Management of postthrombolysis hemorrhagic and orolingual angioedema complications. *Neurohospitalist*. 2015;5:133-141.
  56. Simard JM, Kent TA, Chen M, et al. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol*. 2007;6:258–268.
  57. Álvarez-Sabín J, Maisterra O, Santamarina E, et al. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2013;12:689-705.
  58. Carrera C, Cullell N, Torres-Águila N, et al. Validation of a clinical-genetics score to predict hemorrhagic transformations after rtPA. *Neurology*. 2019; 93: e851-e863.
  59. Trouillas P, von Kummer R. Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37:556–561.
  60. Pessin MS, del Zoppo GJ, Estol CJ. Thrombolytic agents in the treatment of stroke. *Clin Neuropharmacol*. 1990;13:271–289.
  61. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369:275-282.
  62. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012;43:2904–2909.
  63. Bravo Y, Martí-Fàbregas J, Cocho D, et al. Influence of antiplatelet pre-treatment on the risk of symptomatic intracranial haemorrhage after intravenous thrombolysis. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26:126-133.
  64. The IST-3 Collaborative Group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2012;379:2352–2363.

65. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism. *Arch Neurol.* 1986;43:71–84.
66. Kim JS, Yang WI, Shim CY, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke: severe complications of prosthetic valve endocarditis. *Korean Circ J.* 2011;41: 490–493.
67. Larrue V, von Kummer R, Müller A, et al. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke.* 2001;32:438–441.
68. Diedler J, Ahmed N, Sykora M, et al. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients receiving antiplatelet therapy at stroke onset. *Stroke.* 2010;41:288–294.
69. Cucchiara B, Kasner SE, Tanne D, et al. Factors associated with intracerebral hemorrhage after thrombolytic therapy for ischemic stroke: pooled analysis of placebo data from the Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT) I and SAINT II trials. *Stroke.* 2009;40:3067–3072.
70. Prabhakaran S, Rivolta J, Vieira JR, et al. Symptomatic intracerebral hemorrhage among eligible warfarin-treated patients receiving intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol.* 2010;67: 559–563.
71. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, et al. Low-Dose versus Standard-Dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2016;374:2313-2323.
72. Butcher K, Christensen S, Parsons M, et al. Postthrombolysis blood pressure elevation is associated with hemorrhagic transformation. *Stroke.* 2010;41:72–77.
73. Poppe A, Majumdar S, Jeerakathil T, et al. Admission hyperglycemia predicts a worse outcome in stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Diabetes Care.* 2009;32:617–622.
74. Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, et al. Cholesterol level and symptomatic hemorrhagic transformation after ischemic stroke thrombolysis. *Neurology.* 2007;68:737–742.
75. Montaner J, Bustamante A, García-Matas S, et al. Combination of thrombolysis and statins in acute stroke is safe: results of the STATS randomized

- trial (Stroke Treatment with Acute Reperfusion and Simvastatin). *Stroke*. 2016;47:2870-2873.
76. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*. 2009;8:165-174.
  77. Kim BJ, Lee SH. Cerebral microbleeds: their associated factors, radiologic findings, and clinical implications. *J Stroke*. 2013;15:153-163.
  78. Noorbakhsh-Sabet N, Pulakanti VC, Zand R. Uncommon causes of cerebral microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26:2043-2049.
  79. Fazekas F, Kleinert R, Roob G, et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2\*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *Am J Neuroradiol*. 1999;20:637-642.
  80. Schrag M, McAuley G, Pomakian J, et al. Correlation of hypointensities in susceptibility-weighted images to tissue histology in dementia patients with cerebral amyloid angiopathy: a postmortem MRI study. *Acta Neuropathol*. 2010;119:291-302.
  81. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2008;70:1208-1214.
  82. Naka H, Nomura E, Wakabayashi S, et al. Frequency of asymptomatic microbleeds on T2\*-weighted MR images of patients with recurrent stroke: association with combination of stroke subtypes and leukoaraiosis. *Am J Neuroradiol*. 2004;25:714-719.
  83. Martí-Fàbregas J, Delgado-Mederos R, Granell E, et al. Microbleed burden and hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Eur Neurol*. 2013;70:175-178.
  84. Lee SH, Kim BJ, Roh JK. Silent microbleeds are associated with volume of primary intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006;66:430-432.
  85. Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, et al. Old microbleeds are a potential risk factor for cerebral bleeding after ischemic stroke: a gradient-echo T2\*-weighted brain MRI study. *Stroke*. 2002;33:735-742.

86. Kim BJ, Lee S-H. Silent microbleeds and hemorrhagic conversion of an embolic infarction. *J Clin Neurol*. 2007;3:147-149.
87. Kim HS, Lee DH, Ryu CW, et al. Multiple cerebral microbleeds in hyperacute ischemic stroke: impact on prevalence and severity of early hemorrhagic transformation after thrombolytic treatment. *Am J Roentgenol*. 2006;186:1443-1449.
88. Lee SH, Kang BS, Kim N, et al. Does microbleed predict haemorrhagic transformation after acute atherothrombotic or cardioembolic stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:913-916.
89. Fiehler J, Albers GW, Boulanger JM, et al. Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL): pooled analysis of T2\*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke*. 2007;38:2738-2744.
90. Shoamanesh A, Kwok CS, Lim PA, et al. Postthrombolysis intracranial hemorrhage risk of cerebral microbleeds in acute stroke patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2013;8:348-356.
91. Steven M. Greenberg, Salman Rustam Al-Shahi, Geert Jan Biessels, et al. Outcome markers for clinical trials in cerebral amyloid angiopathy. *Lancet Neurol*. 2014;13:419-428.
92. Wollenweber FA, Opherk C, Zedde M, et al. Prognostic relevance of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2019;92:e792-e801.
93. Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Reijmer YD, et al. Total MRI small vessel disease burden in cerebral amyloid angiopathy: a concept validation imaging-pathological study. *JAMA Neurol*. 2016;73:994-1001.
94. McCarron MO, Nicoll JA. Cerebral amyloid angiopathy and thrombolysis-related intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2004;3:484-492.
95. Ly JV, Rowe CC, Villemagne VL, et al. Cerebral beta-amyloid detected by Pittsburgh compound B positron emission topography predisposes to recombinant tissue plasminogen activator-related hemorrhage. *Ann Neurol*. 2010;68:959-962.
96. Lee JM, Yin KJ, Hsin I, et al. Matrix metalloproteinase-9 and spontaneous hemorrhage in an animal model of cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol*. 2003;54:379-382.

97. Mazya MV, Ahmed N, Ford GA, et al. Remote or extra ischemic intracerebral hemorrhage—an uncommon complication of stroke thrombolysis: results from the safe implementation of treatments in stroke-international stroke thrombolysis register. *Stroke*. 2014;45:1657–1663.
98. Martínez-Hernandez E, Martínez-Ramirez S, Delgado-Mederos R, et al. Remote cerebral hematomas in patients treated with intravenous rt-PA. *J Neurol*. 2010;257:1062-1066.
99. Gao Y, Churilov L, Teo S, et al. Remote intracerebral haemorrhage post intravenous thrombolysis: experience from an Australian stroke centre. *J Clin Neurosci*. 2015;22:352–356.
100. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke*. 1999;30:2280–2284.
101. Charidimou A, Shoamanesh A, Wilson D, et al. Cerebral microbleeds and postthrombolysis intracerebral hemorrhage risk: updated meta-analysis. *Neurology*. 2015;85:927–934.
102. Karaszewski B, Houlden H, Smith EE, et al. What causes intracerebral bleeding after thrombolysis for acute ischaemic stroke? Recent insights into mechanisms and potential biomarkers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:1127–1136.
103. Gattlinger T, Eppinger S, Beitzke M, et al. Cortical superficial siderosis and risk of bleeding after thrombolysis for ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2015;40:191–197.
104. Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain*. 2015;138:2126–2139.
105. Sloan MA, Price TR, Petito CK, et al. Clinical features and pathogenesis of intracerebral hemorrhage after rt-PA and heparin therapy for acute myocardial infarction: the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II Pilot and randomized clinical trial combined experience. *Neurology*. 1995;45:649–658.

106. Curtze S, Putaala J, Sibolt G, et al. Cerebral white matter lesions and post-thrombolytic remote parenchymal hemorrhage. *Ann Neurol*. 2016; 80:593–599.
107. Fernandez-Cadenas I, Alvarez Sabin J, Molina CA, et al. ApoE genotype influences on efficacy and safety of thrombolytic treatment for ischemic stroke. *Neurologia*. 2006;21:176-180.
108. Kimura K, Aoki J, Shibasaki K, et al. New appearance of extraischemic microbleeds on T2\*-weighted magnetic resonance imaging 24 hours after tissue-type plasminogen activator administration. *Stroke*. 2013;44:2776–2781.
109. Gratz PP, El-Koussy M, Hsieh K, et al. Preexisting cerebral microbleeds on susceptibility-weighted magnetic resonance imaging and post-thrombolysis bleeding risk in 392 patients. *Stroke*. 2014;45:1684–1688.
110. Bang OY, Kim GM, Chung CS, et al. Differential pathophysiological mechanisms of stroke evolution between new lesions and lesion growth: perfusion-weighted imaging study. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29:328-335.
111. Meretoja A, Strbian D, Putaala J, et al. SMASH-U a proposal for etiologic classification of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2012;43:2592–2597.
112. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke*. 2009; 40:2442–2449.
113. Jeon SB, Kwon SU, Cho AH, et al. Rapid appearance of new cerebral microbleeds after acute ischemic stroke. *Neurology*. 2009;73:1638–1644.
114. Matosevic B, Knoflach M, Werner P, et al. Fibrinogen degradation coagulopathy and bleeding complications after stroke thrombolysis. *Neurology*. 2013;80:1216–1224.
115. Ruecker M, Matosevic B, Willeit P, et al. Subtherapeutic warfarin therapy entails an increased bleeding risk after stroke thrombolysis. *Neurology*. 2012;79:31–38.
116. Martí-Fàbregas J, Medrano-Martorell S, Merino E, et al. MRI predicts intracranial hemorrhage in patients who receive long-term oral anticoagulation. *Neurology*. 2019;92:e2432-e2443.

117. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, et al. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicenter observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2018;17:539-547.
118. Wilson D, Ambler G, Lee KJ, et al. Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies. *Lancet Neurol.* 2019;18:653-665.
119. Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomized, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393:877-888.

## **Anexos:**





## Anexo 1

**Tabla 1. Factores de riesgo modificables y no modificables de ictus<sup>9,10</sup>**

	<b>Factores de riesgo no modificables</b>	<b>Factores de riesgo modificables</b>
Ictus isquémico	Edad	Hipertensión
	Sexo	Tabaco
	Raza/etnia	Índice cintura/cadera
		Dieta
		Sedentarismo
		Dislipemia
		Diabetes
		Consumo de alcohol
		Causas Cardíacas
		Apolipoproteína B y A1
	Genéticos	
Hemorragia cerebral	Edad	Hipertensión
	Sexo	Tabaco
	Raza/etnia	Índice cintura/cadera
		Alcohol

		Dieta
	Genéticos	

## Anexo 2

**Tabla 2. Escala modificada de Rankin<sup>20</sup>**

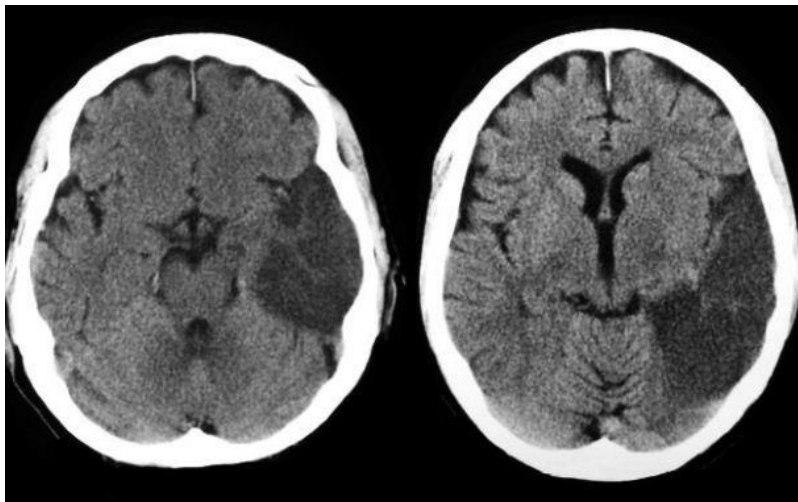
0. Asintomático
1. Sin incapacidad importante
2. Incapacidad leve de realizar alguna de sus actividades previas, que las realiza con dificultad pero no requiere ayuda.
3. Incapacidad moderada. Necesita ayuda para algunas actividades. Puede caminar sin ayuda de otra persona.
4. Incapacidad moderadamente grave però no requiere atención continua.
5. Incapacidad grave. Necesita ayuda de día y de noche. Es completamente dependiente.
6. Muerte

## Anexo 3

<b>1a. Nivel de conciencia</b>	Alerta	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Somnolencia	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Obnubilación	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Coma	3	3	3	3	3	3	3	3	3
<b>1b. Nivel de conciencia Preguntas verbales</b> ¿En qué mes vivimos? ¿Qué edad tiene?	Ambas respuestas son correctas	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Una respuesta correcta	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ninguna respuesta correcta	2	2	2	2	2	2	2	2	2
<b>1c. Nivel de conciencia. Órdenes motoras</b> 1. Cierre los ojos, después ábralos. 2. Cierre la mano, después ábrala.	Ambas respuestas son correctas	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Una respuesta correcta	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ninguna respuesta correcta	2	2	2	2	2	2	2	2	2
<b>2. Mirada conjugada</b> (voluntariamente o reflejos óculocefálicos, no permitidos óculovestibulares) Si lesión de un nervio periférico: 1 punto.	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Paresia parcial de la mirada	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Paresia total o desviación forzada	2	2	2	2	2	2	2	2	2
<b>3. Campos visuales</b> (confrontación) Si ceguera bilateral de cualquier causa: 3 puntos. Si extinción visual: 1 punto	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hemianopsia parcial	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Hemianopsia completa	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Ceguera bilateral	3	3	3	3	3	3	3	3	3
<b>4. Paresia facial</b>	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Paresia leve (asimetría al sonreír.)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Parálisis total de músc. facial inferior	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Parálisis total de músc facial superior e inferior.	3	3	3	3	3	3	3	3	3
<b>5. Paresia de extremidades superiores</b> (ES) Se explora 1º la ES no parética Debe levantar el brazo extendido a 45º (decúbito) ó a 90º (sentado). No se evalúa la fuerza distal Se puntúa cada lado por separado. El 9 no se contabiliza en el cómputo global.	Mantiene la posición 10°.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Claudica en menos de 10° sin llegar a tocar la cama.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Claudica y toca la cama en menos de 10°.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Hay movimiento pero no vence gravedad.	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Parálisis completa. Extremidad amputada o inmovilizada	4	4	4	4	4	4	4	4	4
<b>6. Paresia de extremidades inferiores</b> (EI) Se explora 1º la EI no patética. Debe levantar la pierna extendida y mantener a 30°. Se puntúa cada lado por separado. El 9 no se contabiliza en el cómputo global.	Mantiene la posición 5°.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Claudica en menos de 5° sin llegar a tocar la cama.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Claudica y toca la cama en menos de 5°.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Hay movimiento pero no vence gravedad.	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Parálisis completa. Extremidad amputada o inmovilizada.	4	4	4	4	4	4	4	4	4
<b>7. Ataxia de las extremidades.</b> Dedo-nariz y talón-rodilla. Si déficit motor que impida medir disimetría: 0 pt.	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ataxia en una extremidad.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ataxia en dos extremidades.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
<b>8. Sensibilidad.</b> Si obnubilado evaluar la retirada al estímulo doloroso. Si déficit bilateral o coma: 2 puntos.	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Leve o moderada hipoestesia.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anestesia.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
<b>9. Lenguaje.</b> Si coma: 3 puntos. Si intubación o anartria: explorar por escritura.	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Afasia leve o moderada.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Afasia grave, no posible entenderse. Afasia global o en coma	2	2	2	2	2	2	2	2	2
<b>10. Disartria.</b> Si afasia: 3 puntos	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Leve, se le puede entender.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Grave, ininteligible o anartria.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Intubado. No puntúa.	9	9	9	9	9	9	9	9	9
<b>11. Extinción-Negligencia-Inatención.</b> Si coma: 2 puntos.	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Inatención/extinción en una modalidad Inatención/extinción en más de una modalidad.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
TOTAL										

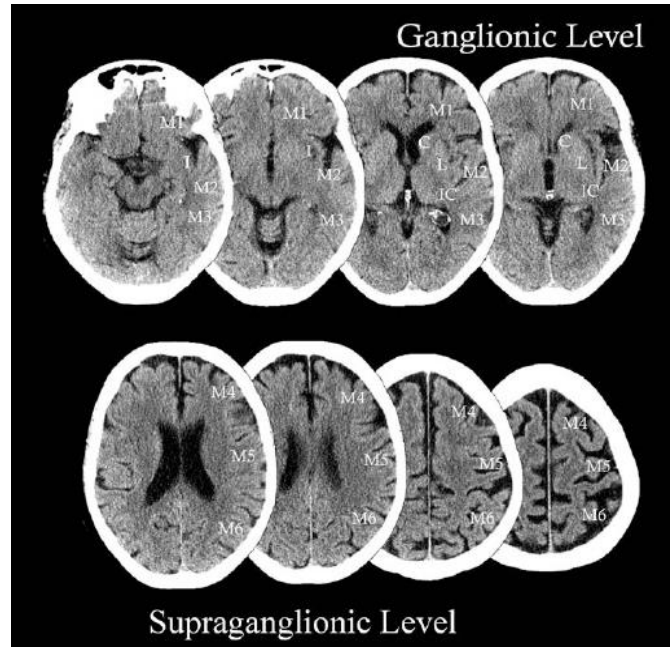
Figura 1. Escala NIHSS adaptada al castellano

## Anexo 4



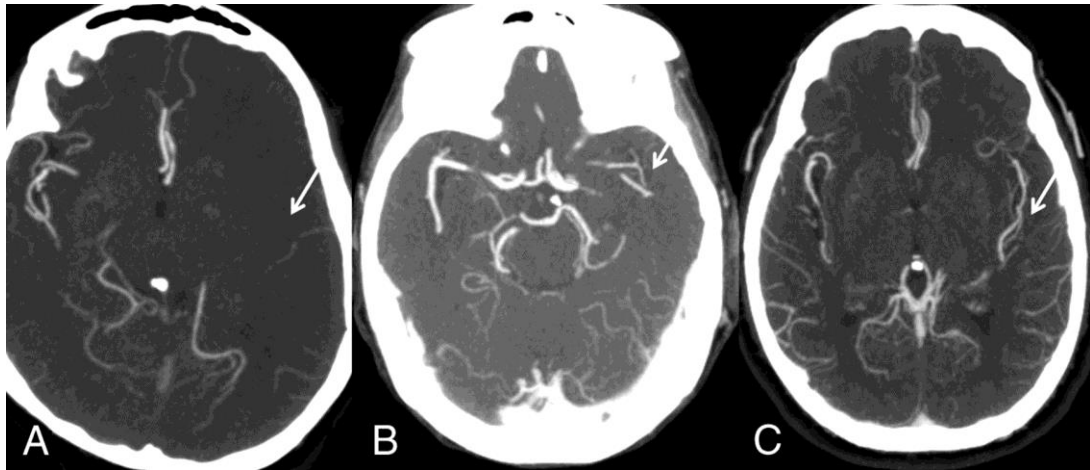
**Figura 2.** Ictus isquémico de arteria cerebral media izquierda. Corte axial de una TC craneal sin contraste que muestra un área de hipoatenuación en el territorio de la arteria cerebral media izquierda siendo compatible con un ictus.

## Anexo 5



**Figura 3.** Escala ASPECTS. El territorio de la arteria cerebral media se divide en 10 secciones. Por cada área en que se produce una desdiferenciación entre la sustancia gris y blanca se resta un punto. La puntuación máxima es 10 (parénquima normal) y la mínima es 0 (parénquima completamente lesionado).

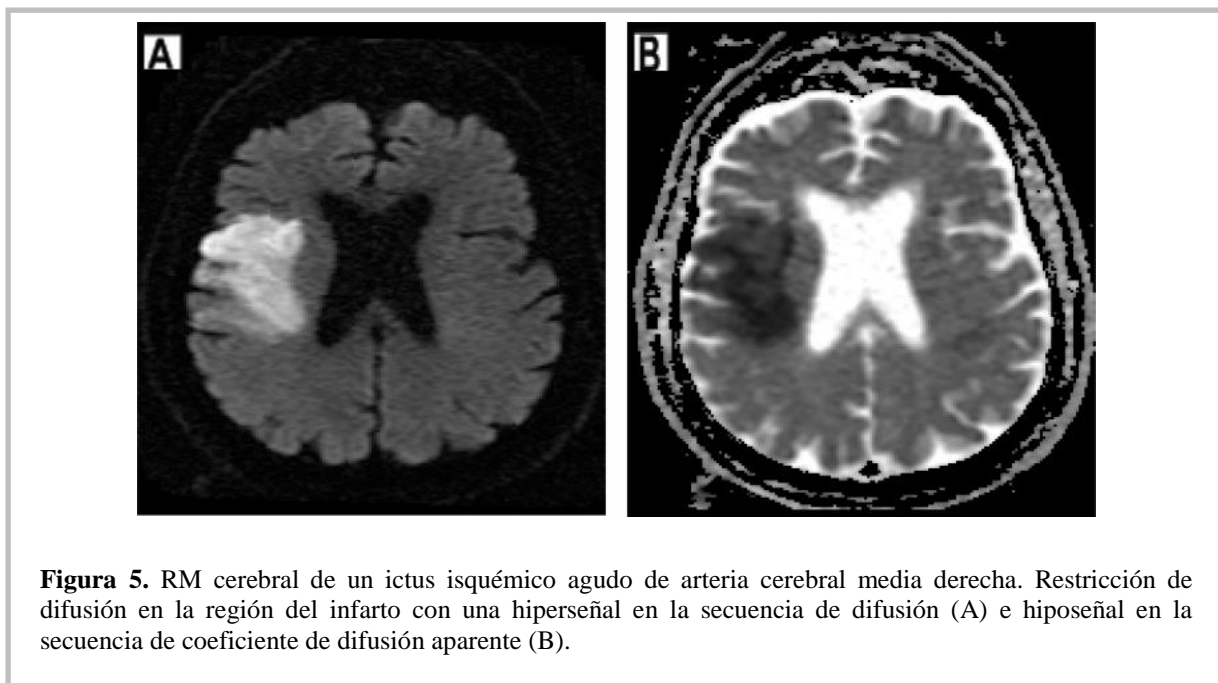
## Anexo 6



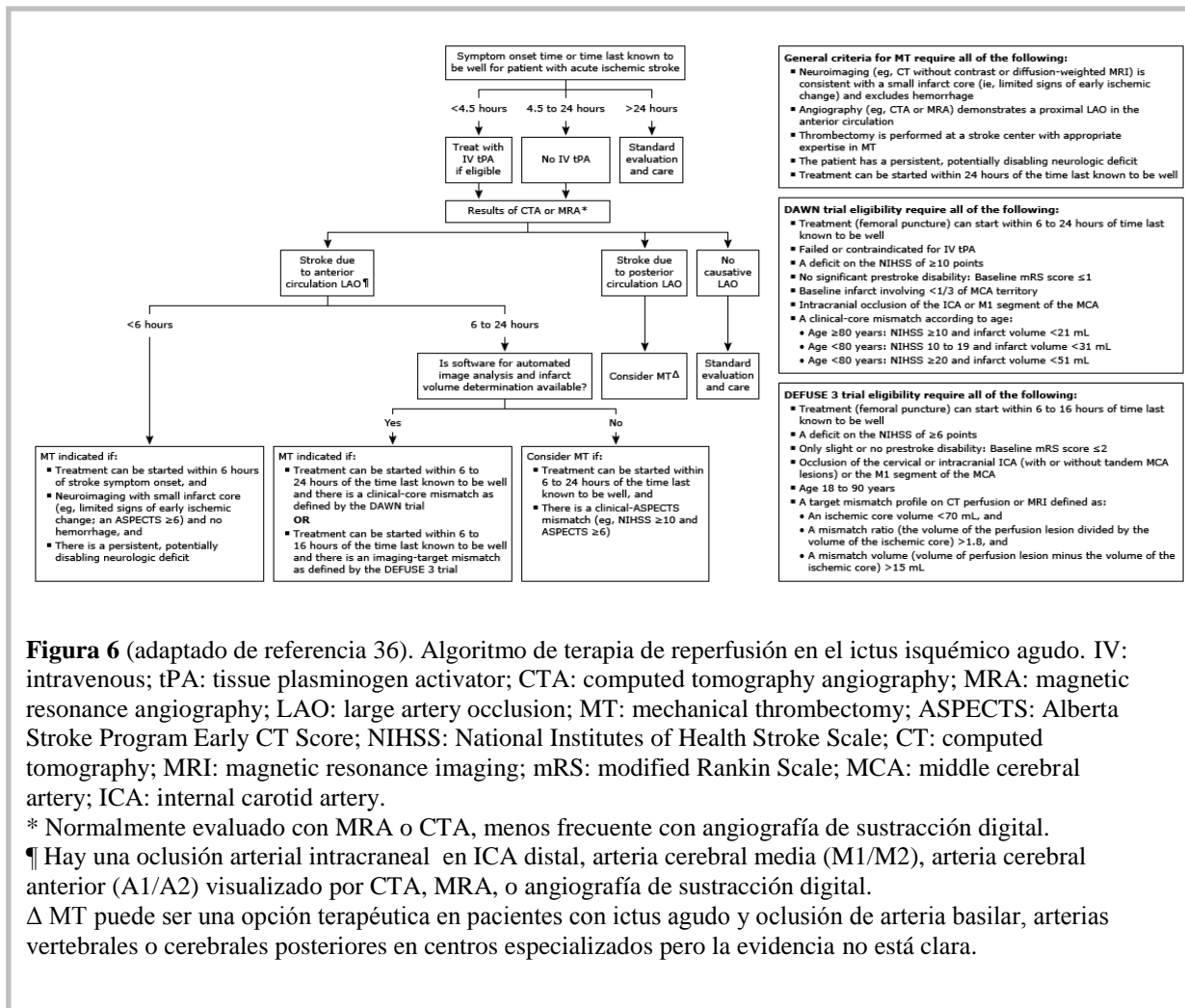
**Figura 4.** Oclusión de arteria cerebral media izquierda y circulación colateral (flecha). Corte axial de angioTC craneal en el que se observa una oclusión proximal de la arteria cerebral media. Las flechas de la figura A, B, C muestran circulación colateral distal a la oclusión arterial.



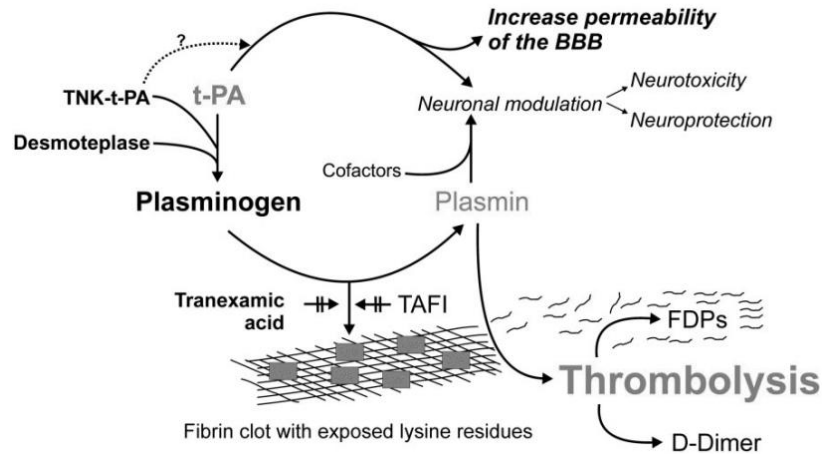
## Anexo 7



## Anexo 8



## Anexo 9



**Figura 7** (adaptado de referencia 40). El t-PA promueve la activación del plasminógeno a la plasmina, que se potencia aún más al unirse a los residuos de lisina (LYS) en la fibrina parcialmente digerida. Esta unión proporciona un mecanismo que permite que se genere plasmina en la superficie de la fibrina, lo que resulta en fibrinólisis localizada y la liberación de productos de degradación de fibrina (FDP) y dímero-D. El ácido tranexámico es un análogo de lisina que compite con la unión de t-PA y plasminógeno a la lisina. Fisiológicamente, esta unión está bloqueada por el inhibidor de fibrinólisis activable por trombina (TAFI), una carboxipeptidasa que elimina la exposición de residuos de lisina. La actividad de t-PA es inhibida en la sangre principalmente por el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), mientras que la plasmina es inhibida por la antiplasmina alfa2. La plasmina y el t-PA también tienen roles no relacionados con la fibrinólisis en el SNC, influyendo en la función neuronal y promoviendo la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Tenecteplasa (TNK-t-PA) y desmoteplasa también son activadores de plasminógeno selectivos de fibrina.

## Anexo 10

**Tabla 3. Indicaciones y contraindicaciones del tratamiento fibrinolítico endovenoso en el ictus isquémico**

<b>Indicaciones</b> <sup>29,49,50,51,52</sup>
Diagnóstico clínico de ictus isquémico como causante del déficit neurológico
Inicio de los síntomas <4.5 horas; si se desconoce la hora exacta de inicio, se define como la última hora visto asintomático o en su estado basal
Edad $\geq 18$ años
<b>Contraindicaciones</b> <sup>29,49,50,51,52</sup>
<b>Historia Médica</b>
Ictus isquémico o traumatismo craneal grave en los 3 meses previos
Hemorragia intracraneal previa
Neoplasia intracraneal intra-axial
Tumores malignos o sangrados gastrointestinales o genitourinarios en los 21 días previos
Cirugía intracraneal o intraespinal en los 3 meses previos
<b>Datos clínicos</b>
Síntomas sugestivos de hemorragia subaracnoidea
Presión arterial persistentemente elevada (sistólica $\geq 185$ mmHg o diastólica $\geq 110$ mmHg)
Sangrado interno activo
Presentación clínica en el contexto de una endocarditis infecciosa
Ictus en contexto o con síntomas de disección aórtica
Diátesis hemorrágica
<b>Datos Hematológicos</b>
Recuento plaquetario $< 100,000/\text{mm}^3$ *
Uso de anticoagulantes con INR $> 1.7$ o PT $> 15$ segundos o aPTT $> 40$ segundos
Uso terapéutico de heparina de bajo peso molecular durante las 24 horas previas; no incluye la dosis profiláctica para prevenir trombosis venosa profunda
Uso de inhibidores directos de trombina o de factor Xa con evidencia de efectos

anticoagulantes tales como aPTT, INR, ECT, TT, o actividad del factor Xa o bien administrados en las 48 horas previas
<b>Datos TC craneal</b>
Evidencia de hemorragia
Región extensa hipotensa sugestiva de daño irreversible
<b>Advertencias¶</b>
Solo síntomas neurológicos o aislados o que rápidamente mejoran <sup>Δ</sup>
Glucosa sérica <50 mg/dL o >400mg/dl no corregibles <sup>◇</sup>
Traumatismo grave en los 14 días previos <sup>§</sup>
Cirugía mayor en los 14 días previos <sup>¥</sup>
Historia de sangrado gastrointestinal (remoto) o genitourinario <sup>‡</sup>
Crisis epiléptica de debut con síntomas neurológicos postictales <sup>†</sup>
Embarazo**
Punción arterial en un punto no compresible en los 7 días previos <sup>¶¶</sup>
Aneurisma grande (≥10 mm), no tratado <sup>¶¶</sup>
Malformación vascular intracraneal no tratada <sup>¶¶</sup>
<b>Advertencias adicionales para el tratamiento entre 3 y 4,5 horas<sup>ΔΔ</sup></b>
Edad >80 años
Gravedad neurológica (NIHSS >25)
Combinación de ictus previo y diabetes mellitus
Uso de anticoagulantes antivitaminas K independientemente del INR

aPTT: activated partial thromboplastin time; ECT: ecarin clotting time; INR: international normalized ratio; PT: prothrombin time; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale.

\* Aunque sería deseable conocer los resultados de estos test, la terapia fibrinolítica no debe diferirse pendiente de resultados a no ser que (1) existe una sospecha de anomalía hematológica o trombopenia, (2) el paciente ha recibido anticoagulantes recientemente, (3) se desconoce el uso de anticoagulantes.

¶ Se recomienda considerar un balance riesgo-beneficio del tratamiento.

Δ Paciente que tienen un déficit neurológico persistente e incapacitante, a pesar de cierta mejoría espontánea, se debe plantear tratar con rt-PA en ausencia de contraindicaciones. Los síntomas incapacitantes se consideran la hemianopsia, afasia con NIHSS≥2, extinción visual, debilidad de extremidad con NIHSS≥2, el conjunto de déficits neurológicos suma un NIHSS≥5 puntos o cualquier otro síntoma a juicio médico.

◇ Tratar con rt-PA si se normaliza la glicemia.

§ Realizar un balance del riesgo potencial de sangrado de heridas respecto a la gravedad de los síntomas de ictus.

¥ Realizar un balance del riesgo potencial de sangrado del lecho quirúrgico respecto a la gravedad de los síntomas de ictus.

‡ Existe un riesgo bajo de nuevo sangrado gastrointestinal o genitourinario. Aun así, si el sangrado fue en los 21 días previos no se recomienda rt-PA.

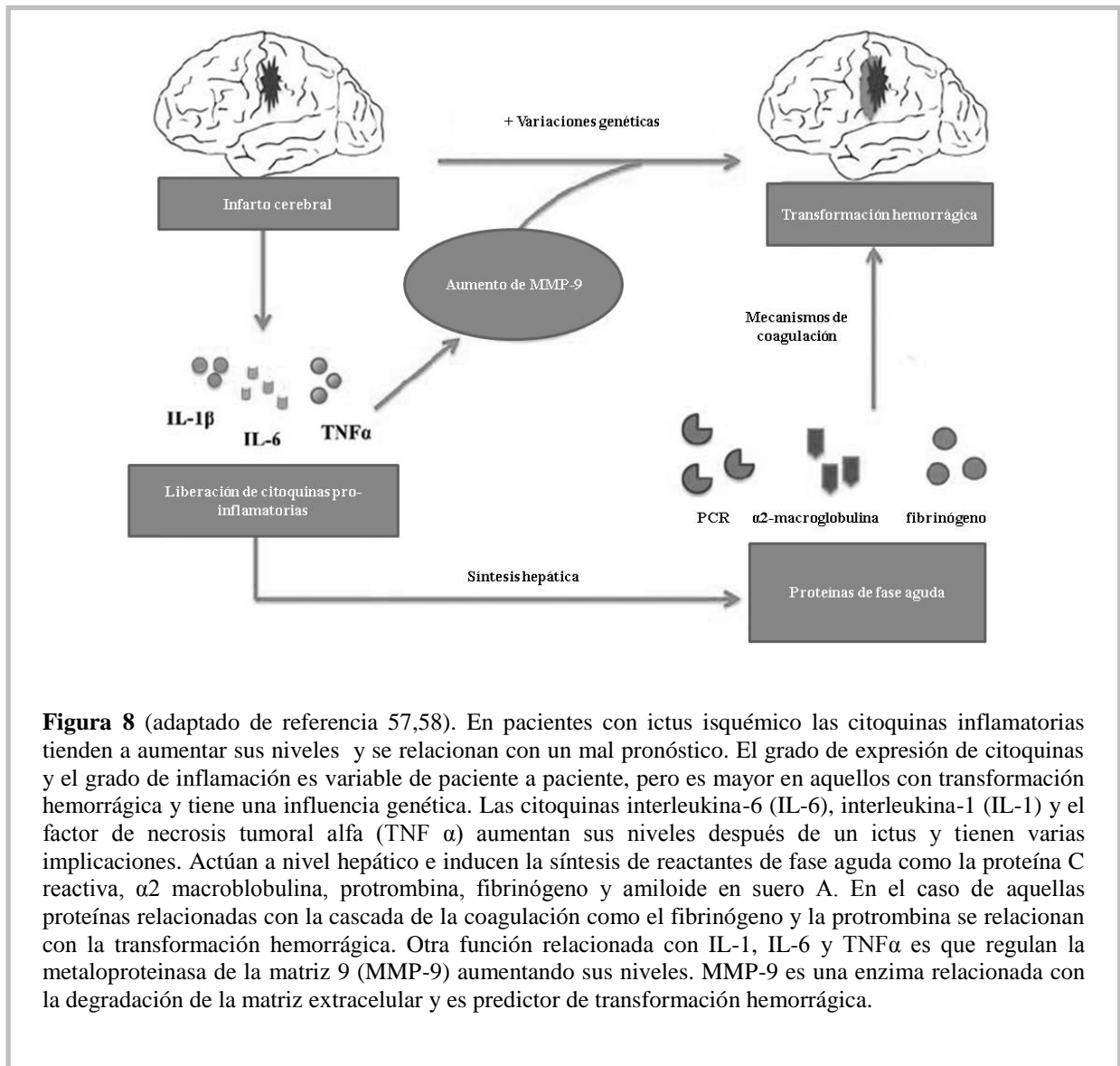
† Se recomienda si la sospecha clínica y el estudio diagnóstico concluye que la causa de la crisis puede ser el ictus isquémico.

\*\* Se puede administrar en el embarazo si el riesgo de las secuelas de un ictus moderado o grave es mayor que el de un sangrado uterino.

¶¶ Se desconoce la seguridad y eficacia en estas situaciones y son criterios de exclusión relativos

ΔΔ En los ensayos originales estos pacientes fueron excluidos pero el rt-PA parece ser seguro y beneficioso en estos pacientes, incluyendo aquellos que toman anticoagulantes antivitamina K con un INR menor de 1.7.

## Anexo 11



**Figura 8** (adaptado de referencia 57,58). En pacientes con ictus isquémico las citoquinas inflamatorias tienden a aumentar sus niveles y se relacionan con un mal pronóstico. El grado de expresión de citoquinas y el grado de inflamación es variable de paciente a paciente, pero es mayor en aquellos con transformación hemorrágica y tiene una influencia genética. Las citoquinas interleukina-6 (IL-6), interleukina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ) aumentan sus niveles después de un ictus y tienen varias implicaciones. Actúan a nivel hepático e inducen la síntesis de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva,  $\alpha$ 2 macroglobulina, protrombina, fibrinógeno y amiloide en suero A. En el caso de aquellas proteínas relacionadas con la cascada de la coagulación como el fibrinógeno y la protrombina se relacionan con la transformación hemorrágica. Otra función relacionada con IL-1, IL-6 y TNF $\alpha$  es que regulan la metaloproteínasa de la matriz 9 (MMP-9) aumentando sus niveles. MMP-9 es una enzima relacionada con la degradación de la matriz extracelular y es predictor de transformación hemorrágica.

## Anexo 12

**Tabla 4. Definiciones de transformación hemorrágica sintomática y radiológica según los estudios PROACT-2, NINDS, ECASS (I, II, III), SIT-MOST, GWTG-S; IST-3 y Heidelberg<sup>54</sup>**

Trial	Clinical	Radiographic	Causality of Neurological Deterioration	Time Frame
PROACT-2 <sup>6</sup>	Neurological deterioration defined as a $\geq 4$ -point increase in the NIHSS score or a 1-point deterioration in level of consciousness	Any hemorrhage on CT	Caused by hemorrhage	24 h
NINDS <sup>1</sup>	Any clinical suspicion of hemorrhage or any decline in neurological status	Any hemorrhage on CT	Regardless of causal relationship	CT required at 24 h and 7–10 d after stroke onset and with any clinical change suggestive of hemorrhage; primary analysis evaluated hemorrhage within 36 h
ECASS II <sup>7</sup>	Clinical deterioration or adverse events indicating clinical worsening (eg, drowsiness, increase of hemiparesis) or causing an increase in NIHSS score of $\geq 4$ points	Any hemorrhage on CT	Regardless of causal relationship	CT done at 22–36 h and 7 d after stroke onset
ECASS III <sup>8</sup>	Clinical deterioration defined by an increase of $\geq 4$ points in NIHSS score or that led to death	Any hemorrhage	Hemorrhage as the predominant cause of the neurological deterioration	CT/MRI required at 22–36 h after stroke onset
SITS-MOST <sup>9</sup>	Neurological deterioration indicated by an NIHSS score that was $\geq 4$ points higher than the baseline value or the lowest value between baseline and 24 h or hemorrhage leading to death	Local or remote PH-2	Regardless of causal relationship	CT/MRI 22–36 h after stroke onset
GWTG-S <sup>9</sup>	Any neurological deterioration	Any hemorrhage on CT	Causal	CT/MRI 24–36 h after onset
IST-3 <sup>10</sup>	Clinically important worsening of deficit measured on a valid stroke scale or the occurrence of a clinical syndrome suggesting recurrent stroke	Significant hemorrhage	Hemorrhage sufficient to have contributed to the deterioration	CT/MRI required at 24–48 h and with any clinical change; primary analysis evaluated hemorrhage within 7 d
Heidelberg classification scheme <sup>5</sup>	Clinical deterioration defined as increase of $\geq 4$ points in total NIHSS score at the time of diagnosis compared with immediately before worsening or $\geq 2$ points in 1 NIHSS category, or leading to intubation, hemicraniectomy, ventricular drain placement, or other major medical/surgical intervention	Any hemorrhage	Absence of alternative explanation for deterioration	24 h after intervention

CT indicates computed tomography; ECASS, European Cooperative Acute Stroke Study; GWTG-S, Get With The Guidelines–Stroke; IST, International Stroke Trial; MRI, magnetic resonance imaging; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; NINDS, National Institute of Neurological Diseases and Stroke; PH, parenchymal hematoma; PROACT, Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism; and SITS-MOST, Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke: Monitoring Study.



## Anexo 13

**Tabla 5. Definiciones anatomo-radiológicas de la transformación hemorrágica en los estudios NINDS, ECASS, SIT-MOST y Heidelberg<sup>54,59,61</sup>**

<b>Definiciones NINDS</b>
HI: infarto agudo junto a hipodensidad/hiperdensidad puntiforme o variable, y con un borde mal definido dentro del territorio vascular PH: imagen típica homogénea, hiperdensa con borde definido con o sin efecto masa
<b>Definiciones ECASS</b>
HI: infarto hemorrágico petequiral sin efecto masa HI1: petequias pequeñas y aisladas HI2: petequias confluentes PH: hemorragia con efecto masa PH1: $\leq 30\%$ del área infartada con efecto de masa leve PH2: $>30\%$ del área infartada con efecto de masa moderado/grave
<b>Definiciones SITS-MOST</b>
Infarto hemorrágico tipo 1 (HI1): pequeñas petequias en los márgenes del infarto Infarto hemorrágico tipo 2 (HI2): petequias confluentes en los márgenes del infarto sin efecto masa Hemorragia parenquimatosa tipo 1 (PH1): hematoma que ocupa $\leq 30\%$ del área infartada con efecto de masa leve Hemorragia parenquimatosa tipo 2 (PH2): hematoma que ocupa $>30\%$ del área infartada con efecto de masa moderado/grave Hemorragia remota tipo 1 (PHr1): pequeño o mediano hematoma en un área remota a la zona del infarto/s, con leve efecto masa Hemorragia remota tipo 2 (PHr2): hematoma de tamaño mediano o grande en un área remota a la zona del infarto/s con considerable efecto masa
<b>Definiciones Heidelberg</b>
1a: pequeñas petequias en los márgenes del infarto 1b: petequias confluentes en los márgenes del infarto sin efecto masa 1c: hematoma que ocupa $\leq 30\%$ del área infartada con efecto de masa leve

2: hematoma que ocupa >30% del área infartada con efecto de masa

moderado/grave

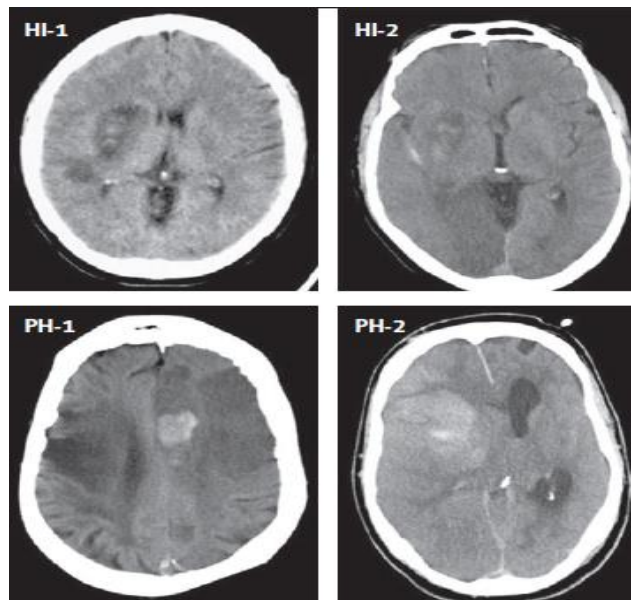
3a: hemorragia remota de la zona infartada

3b: hemorragia intraventricular

3c: hemorragia subaracnoidea

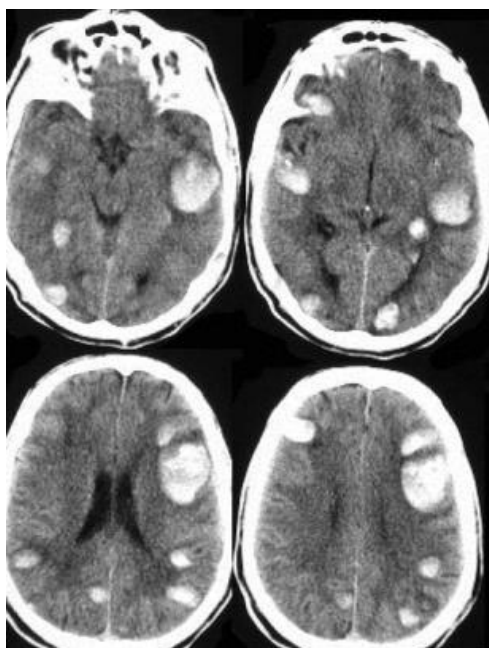
3d: hemorragia subdural

## Anexo 14



**Figura 9.** Infarto hemorrágico y transformación hemorrágica parenquimatosa. Ejemplos de TC craneal con transformación hemorrágica tipos 1 y 2 (HI1, HI2) y transformación hemorrágica parenquimatosa (PH1, PH2) según los ensayos ECASS<sup>45</sup>.

## Anexo 15



**Figura 10.** Hemorragia remota posterior a fibrinólisis endovenosa.<sup>59</sup>

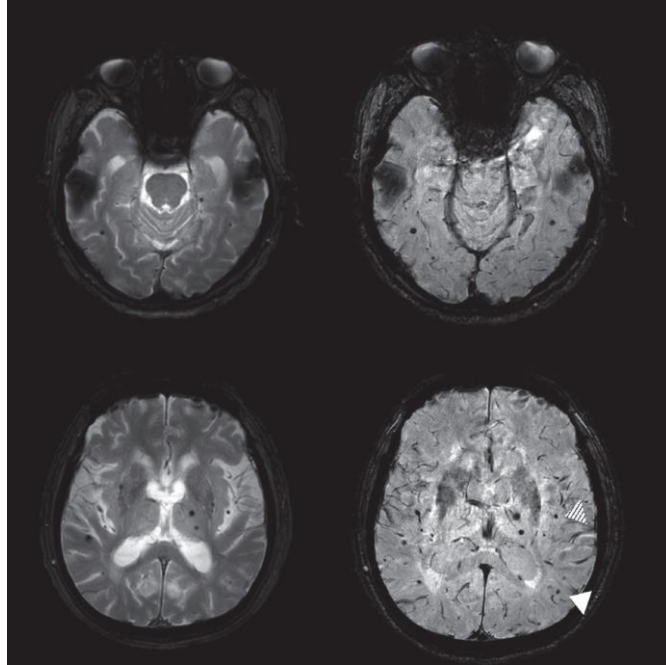
## Anexo 16

**Tabla 6. Escalas de predicción de transformación hemorrágica<sup>54</sup>**

Escala	Componentes	Curva ROC (C-statistics)
MSS	Edad, NIHSS, glucosa, plaquetas (0-4 puntos)	0.59-0.86
HAT	NIHSS, diabetes mellitus o glucosa, signos incipientes de isquemia en la TC (0-5 puntos)	0.59-0.79
SEDAN	Edad, NIHSS, glucosa, arteria cerebral media hiperdensa en TC, signos incipientes de isquemia en TC (0-5 puntos)	0.50-0.70
SITS-ICH	Edad, NIHSS, glucosa, peso, hipertensión, antiagregantes (ninguno, aspirina, aspirina-clopidogrel), presión sistólica, inicio síntomas a tratamiento (0-12 puntos)	0.58-0.76
GRASPS GWTG	Edad, NIHSS, glucosa, presión sistólica, asiático vs no asiático, sexo (0-10 puntos)	0.61-0.83
THRIVE	Edad, NIHSS, hipertensión, diabetes mellitus, fibrilación auricular (0-9 puntos)	0.6

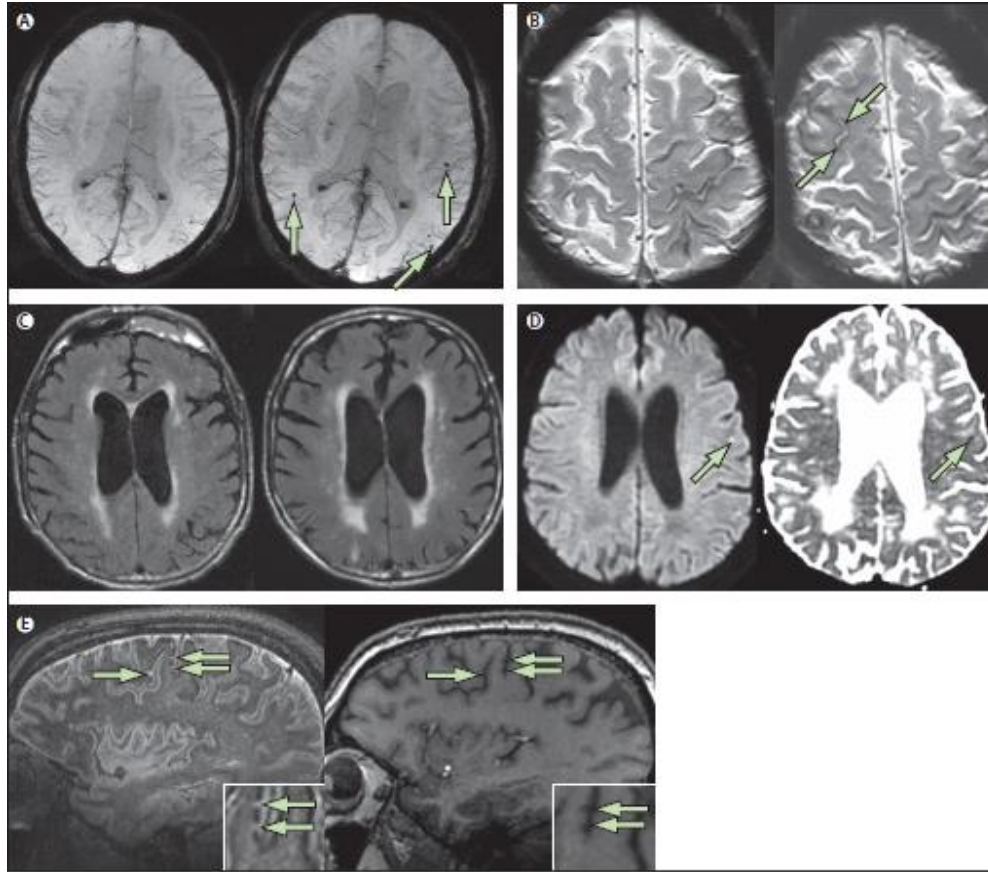
SPAN-100	Edad, NIHSS, (0-1 puntos)	0.55-0.57
----------	---------------------------	-----------

## Anexo 17



**Figura 11.** Microsangrados observados en T2 eco-gradiente y en imágenes de susceptibilidad magnética. La flecha blanca señala un microsangrado lobular. La flecha rallada señala vasos a nivel subaracnoideo que se pueden confundir con microsangrados.<sup>77</sup>

## Anexo 18



**Figura 12** (adaptado de referencia 93). Ejemplo de un paciente con 5 microsangrados estrictamente lobulares (A). Ejemplo de paciente con siderosis superficial asociada a probable angiopatía amiloide (B). Crecimiento de leucoaraiosis durante el seguimiento a 5 años (C). Microinfartos corticales en pacientes con angiopatía amiloide probable (D y E)



## **Anexo 19**

### **Financiación**

Este proyecto contaba con el soporte del Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III FEDER, RD12/0042/0020 y con Redes Temáticas de Investigación Cooperativa (RETICS-INVICTUS RD12/0014/0002).



