

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

**IMPACTO DE UNA ATENCIÓN DE ENFERMERÍA INMEDIATA,
RÁPIDA Y CONTINUADA EN LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES
CON HEMORRAGIA INTRACEREBRAL AGUDA**

Tesis doctoral

Autora

Olalla Pancorbo Rosal

Directores

David Rodríguez Luna

Estela Sanjuan Menéndez

Tutor

José Álvarez Sabin

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universidad Autónoma de Barcelona

2024

UAB
**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Esta tesis doctoral es gracias al esfuerzo, la colaboración desinteresada, dedicación y al trabajo en equipo de mis compañeros de la Unidad de Ictus del Hospital Universitario Vall Hebrón. ¡Sois fuente continua de inspiración y admiración!

En especial, gracias a ti, David. Me diste la oportunidad de formar parte de este fantástico equipo, confiaste en mí y me has contagiado el entusiasmo de conocer, mejorar y tratar esta patología. Has sido mentor, compañero, amigo y, sobre todo, un gran profesional. ¡Gracias por dejarme aprender y crecer a tu lado!

A los pacientes y sus familias, por su generosidad y disposición.

A mi familia, especialmente, a mis padres por enseñarme la importancia del esfuerzo constante y el espíritu crítico.

A Manel, por ser el mejor compañero de viaje en esta vida. Por tu motivación, fuerza y apoyo incondicional ante cualquier reto personal o profesional.

A Arán, porque en la fase final me has acompañado durante muchas horas de redacción, te he robado algo de tiempo y siempre has sido mi fuente de luz y alegría.

ACRÓNIMOS Y ABREVIACIONES

AAC	Angiopatía amiloide
ACO	Anticoagulante oral
ACODs	Anticoagulantes de acción directa
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AngioTC	Angiografía por tomografía computarizada
APOE	Alelo E2 de la apolipoproteína E
AVKs	Antagonistas de la vitamina K
CCP	Concentrados de complejo protrombínico
CNI	Compresión neumática intermitente
DVE	Drenaje ventricular externo
GCS	Escala de Coma de Glasgow
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
HIC	Hemorragia intracerebral
HPS	Del inglés, <i>Heart Protection Study</i>
HTA	Hipertensión arterial
LDL	Del inglés, <i>Low-Density Lipoprotein</i>
LET	Limitación del esfuerzo terapéutico
MAV	Malformaciones arterio-venosas
mg/dL	Miligramos por decilitro
mL	Mililitros
Mm Hg	Milímetros de mercurio
mmol/L	Milimol por litro
mRS	Del inglés, <i>modified Rankin Score</i>
NIHSS	Del inglés, <i>National Institute of Health Stroke Scale</i>

OMS	Organización mundial de la salud
PAS	Presión arterial sistólica
PFC	Plasma fresco congelado
PIC	Presión intracraneal
QASC	Del inglés, <i>Quality in Acute Stroke Care</i>
rFVIIa	Factor VII recombinante activado
rtPA	Del inglés, <i>Recombinant tissue Plasminogen Activator</i>
RM	Resonancia magnética
SPARCL	Del inglés, <i>Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels</i>
TC	Tomografía computarizada
TVP	Trombosis venosa profunda
UCI	Unidad de cuidados intensivos

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. HIC por TC craneal 28

Figura 2. Probabilidad de crecimiento significativo del hematoma en relación con el objetivo de PAS a los 60 minutos y a los 360 minutos 80

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de Boston 2.0. 21

Tabla 2. ICH score 41

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	9
ABSTRACT	12
1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. Definición y generalidades	16
1.2. Epidemiología.....	17
1.3. Factores de riesgo	17
1.3.1. Factores de riesgo no modificables.....	18
1.3.2. Factores de riesgo modificables.....	18
1.4. Etiología.....	19
1.4.1. Primarias	20
1.4.2. Secundarias	22
1.5. Fisiopatología.....	23
1.5.1. Crecimiento del hematoma	23
1.5.2. Hipodensidad perihematoma	25
1.6. Clínica.....	26
1.7. Diagnóstico	26
1.7.1. Tomografía computarizada	27
1.7.2. Resonancia magnética.....	29
1.7.3. Angiografía por tomografía computarizada craneal	29
1.7.4. Angiografía cerebral convencional	29
1.8. Tratamiento	30
1.8.3. Tratamiento quirúrgico	38
1.9. Pronóstico	41
2. JUSTIFICACIÓN	43
3. HIPÓTESIS	45

4. OBJETIVOS	47
5. COMPENDIO DE PUBLICACIONES	49
5.1. Aclaraciones respecto a la metodología.....	50
5.1.1. Diseño del estudio.....	50
5.1.2. Variables	50
5.1.3. Monitorización y manejo hemodinámico de la presión arterial.....	52
5.1.4. Evaluación clínica y radiológica.....	53
5.2. Enhancing blood pressure management protocol implementation in patients with acute intracerebral haemorrhage through a nursing-led approach: a retrospective cohort study..	55
5.3. Effects of Achieving Rapid, Intensive, and Sustained Blood Pressure Reduction in Intracerebral Hemorrhage Expansion and Functional Outcome.....	67
6. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS	78
6.1. Reducción rápida e intensiva de la presión arterial	79
6.2. Control mantenido de la presión arterial.....	79
6.3. Crecimiento del hematoma	80
6.4. Evolución clínica	81
6.5. Evolución funcional	81
7. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN	82
8. CONCLUSIONES	86
9. LÍNEAS DE FUTURO	88
10. BIBLIOGRAFÍA	91
11. ANEXOS	107
11.1. Escalas	108
11.1.1. Escala coma de Glasgow	108
11.1.2. Escala de ictus del <i>National Institute of Health</i> (NIHSS).....	109
11.1.3. Escala modificada de Rankin (mRS)	111

RESUMEN

Introducción: El control de la presión arterial (PA) se considera un objetivo prioritario durante el periodo agudo de la hemorragia intracerebral (HIC) dado que su elevación se asocia con crecimiento del hematoma y peor evolución clínica. Sin embargo, estudios previos han mostrado dificultades para conseguir rápidamente una reducción intensiva de la PA, así como no han demostrado que esta reducción disminuya el crecimiento del hematoma.

Objetivos: Evaluar la relación entre los cambios en la atención de enfermería a pacientes con HIC aguda y el tiempo requerido para alcanzar un objetivo intensivo de PA (principal), así como evaluar la relación entre la consecución rápida de un objetivo intensivo de PA y la evolución radiológica, clínica y funcional de los pacientes.

Metodología: Se llevaron a cabo dos estudios en pacientes adultos con HIC aguda (<6 horas de evolución) y PA sistólica (PAS) >150 mmHg. En ambos casos se realizó una monitorización no invasiva de PA frecuente y un manejo de la PA mediante un protocolo de reducción de la PA rápido (consecución de objetivo PAS en primeros 60 minutos), intensivo (objetivo PAS <140 mmHg) y mantenido (mantenimiento estable de objetivo de PAS durante 24 horas). En el primer estudio, los cambios en la atención de enfermería fueron: 1º, incorporación de enfermería de ictus en la tomografía computarizada; 2º, enfermería lidera el ajuste del tratamiento antihipertensivo; 3º, formación impartida por neurólogos; 4º, incorporación de una enfermera de práctica avanzada; 5º, reintroducción de la práctica clínica habitual tras el impacto del COVID-19; 6º, formación impartida por la enfermera de práctica avanzada. En el segundo estudio se realizó una tomografía computarizada de control y un control clínico a las 24 horas, y un control funcional a los 90 días. Las variables respuesta incluyeron la consecución del objetivo de PAS en los primeros 60 minutos tras el inicio del tratamiento antihipertensivo (variable principal del primer estudio), el crecimiento significativo del hematoma (>33% o >6 mL) a las 24 horas (variable principal del segundo estudio), el deterioro neurológico precoz (incremento en la NIHSS ≥ 4 a las 24 horas) y la puntuación ordinal en la escala modificada de Rankin a los 90 días.

Resultados: En el primer estudio se incluyeron 200 pacientes, en 130 (65.0%) de los cuales se consiguió alcanzar el objetivo de PAS en los primeros 60 minutos. La implementación de diferentes intervenciones de enfermería permitió incrementar la frecuencia de consecución del objetivo de PAS en los primeros 60 minutos ($P = 0.002$). Comparado con el periodo 1º (28.6%), esta frecuencia fue mayor en los periodos 2ª (69.0%, P ajustada = 0.003), 3º (70.0%, P ajustada = 0.003), 4º (80.0%, P ajustada < 0.001), y 6º (69.6%, P ajustada = 0.013). En el segundo

estudio se incluyeron 274 pacientes en el análisis de crecimiento del hematoma, que ocurrió en 70 (25.6%) pacientes. La consecución del objetivo de PAS en los primeros 60 minutos se asoció con un menor riesgo de crecimiento significativo del hematoma (odds ratio ajustada [ORa] 0,43, intervalo de confianza [IC] del 95% 0,23–0,77), una menor frecuencia de deterioro neurológico precoz (ORa 0,43, IC del 95% 0,23–0,80) y puntuaciones de mRS a los 90 días más bajas (ORa 0,48, IC del 95% 0,32–0,74).

Conclusiones: Los cambios progresivos implementados en la atención de enfermería para el abordaje de la PA en pacientes con HIC aguda incrementan la frecuencia de consecución de un objetivo intensivo de PAS. La consecución de este objetivo intensivo de PA en los primeros 60 minutos se asocia a un menor crecimiento del hematoma, una mejor evolución clínica y un mejor pronóstico funcional.

ABSTRACT

Introduction: Blood pressure (BP) control is considered a priority objective during the acute phase of intracerebral hemorrhage (ICH). High BP is related to hematoma expansion and worse clinical outcome. However, previous studies have shown difficulties to achieve a rapid intensive BP reduction, along with no demonstration of reduction of hematoma expansion with this achievement.

Aim: To evaluate the impact of nurse care changes in implementing a BP management protocol on achieving a rapid and intensive BP reduction in acute ICH patients (primary outcome), as well as to assess the relationship between a rapid BP control achievement with radiological, clinical, and functional outcomes.

Methods: Two studies were performed in adult patients with acute ICH (<6 hours from symptom onset) and systolic BP (SBP) >150 mmHg. BP was managed under a rapid (SBP target achievement within 60 minutes), intensive (SBP target <140 mmHg), and sustained (maintaining target stability for 24 hours) BP protocol. All patients received a 24-hour noninvasive BP monitoring. In the first study, we differentiated six periods: P1, stroke nurse at computed tomography suite; P2, antihypertensive titration by stroke nurse; P3, retraining by neurologists; P4, integration of a stroke advanced practice nurse; P5, after COVID-19 impact; and P6, retraining by stroke advanced practice nurse. In the second study, patients underwent 24-hour clinical evaluation and computed tomography scan and 90-day functional evaluation. Outcomes included first-hour target achievement (primary outcome in the first study), hematoma expansion (>6 mL or >33%) at 24 hours (primary outcome in the second study), early neurological deterioration (24-hour increase in NIHSS score ≥ 4), and 90-day ordinal modified Rankin Scale (mRS) score.

Results: In the first study, 200 patients were included and 130 (65.0%) of them achieved the SBP target within 60 minutes. The different nursing interventions increased the rate of first-hour target achievement, ($P = 0.002$). Compared to P1 (28.6%), this rate was higher in P2 (69.0%, adjusted $P = 0.003$), P3 (70.0%, adjusted $P = 0.003$), P4 (80.0%, adjusted $P < 0.001$) and P6 (69.6%, adjusted $P = 0.013$). In the second study, 274 patients were included in expansion analysis and hematoma expansion occurred in 70 (25.6%) patients. SBP target achievement in the first 60 minutes was associated with a lower risk of hematoma expansion (adjusted odds ratio [OR] 0.43, 95% confidence interval [CI] 0.23-0.77) and early neurological deterioration (aOR 0.43, 95% CI 0.23- 0.80), as well as lower 90-day mRS scores (aOR 0.48, 95% CI 0.32-0.74).

Conclusions: The progressive changes in nursing care to address BP in patients with acute ICH increase the frequency of achieving an intensive SBP target. Intensive BP target achievement within 60 minutes was associated with a lower rate of hematoma expansion and with better clinical and functional outcomes.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición y generalidades

El ictus según la Organización Mundial de la Salud (OMS) es considerado un síndrome clínico caracterizado por el rápido desarrollo de signos de afectación neurológica focal o global con duración mayor a 24 horas, sin poderse asociar a otra causa que no sea la de origen vascular. (1)

Ocurre debido a una pérdida súbita del flujo sanguíneo del cerebro y conlleva una alteración temporal o permanente de la función de una determinada área específica del encéfalo.

El término ictus (“golpe” en latín) proviene de la palabra “*stroke*” en inglés y permite englobar en una única palabra las principales características de esta patología. Por un lado, la rápida y grave instauración de la sintomatología y, por otro lado, la naturaleza cerebrovascular.

Teniendo en cuenta la naturaleza de la lesión, se clasifican en:

- Ictus isquémicos: causados por la disminución súbita del aporte sanguíneo al parénquima cerebral.
- Ictus hemorrágicos: causados por la rotura de un vaso sanguíneo en el interior de la cavidad craneal.

En función de la localización de la sangre extravasada, los ictus hemorrágicos se clasifican en: hemorragia intraventricular, hemorragia subaracnoidea, hematoma epidural, hematoma subdural y hemorragia intracerebral (HIC).

La hemorragia intraventricular es la acumulación de sangre en el interior de los ventrículos cerebrales.

La hemorragia subaracnoidea es la extravasación de sangre en el espacio subaracnoideo.

El hematoma epidural es la colección de sangre que existe entre la duramadre y la tabla interna del cráneo.

El hematoma subdural es considerado una colección de sangre situada entre la duramadre y la aracnoides.

Esta tesis doctoral centrará su interés en la HIC, considerada como una colección de sangre situada dentro del parénquima cerebral. El inicio del sangrado en la HIC siempre se origina a nivel del tejido cerebral aunque también puede comportar una invasión del espacio subaracnoideo o intraventricular.

1.2. Epidemiología

El ictus es considerado un problema de salud pública de primer orden debido a su elevada incidencia y prevalencia. Según la OMS y la Organización Mundial de Ictus, se trata de la segunda causa de mortalidad a nivel mundial y se prevé que en 2050 la mortalidad causada por esta patología sea 9,7 millones de personas. (2)

En España, las enfermedades cerebrovasculares representan la segunda causa de mortalidad - la primera en el caso de las mujeres y la tercera en los hombres- (3), la primera causa de discapacidad en la edad adulta y la segunda de demencia.

La HIC primaria, que representa entre el 10% y el 15% de las enfermedades cerebrovasculares en los países desarrollados, es el subtipo más devastador ya que conlleva la mayor tasa de dependencia funcional y de mortalidad. (4,5) Su incidencia mundial es de 29.9 casos por cada 100.000 habitantes. (6) España destaca a nivel europeo por uno de los países con una tasa de las tasas de mortalidad más bajas tanto para los hombres como para las mujeres (7). Sin embargo, debido al envejecimiento de la población se cree que estas cifras podrían ir en aumento durante los próximos años.

Además, la HIC ocasiona una alta tasa de dependencia funcional en los supervivientes y ocasiona una elevada mortalidad. Es conocido que únicamente el 10% de los pacientes con HIC es autónomo para el desarrollo de las actividades de la vida diaria al cabo de un mes y el 20% a los seis meses. La HIC está asociada a una alta mortalidad, un 40% a los 30 días, la mayoría mueren en los dos primeros días, y ascienden a un 54% al año (8,9). Sin embargo, durante el último año, se han producido importantes avances terapéuticos, que han permitido cambiar el tratamiento de la HIC, aportando beneficios en la evolución clínica y funcional de los pacientes (10,11)

1.3. Factores de riesgo

Se han identificado una serie de factores de riesgo relacionados con esta patología. Estos, se clasifican en: factores modificables y no modificables.

1.3.1. Factores de riesgo no modificables

La identificación de pacientes con factores de riesgo no modificables puede permitir la implementación de medidas preventivas y un seguimiento más estrecho de los pacientes que tengan un alto riesgo de desarrollar esta patología. Entre los factores no modificables, se incluyen: la edad, la raza y la angiopatía amiloide cerebral (AAC).

La edad avanzada es un factor de riesgo independiente para el ictus hemorrágico. Su riesgo aumenta proporcionalmente con la edad y, a partir de los 70-80 años es más frecuente. (12)

La HIC es más frecuente en hombres que en mujeres y en ciertas poblaciones afroamericanas y japonesas. La incidencia de HIC en afroamericanos es casi el doble que en los blancos-americanos, alcanzando una incidencia de 50 casos por cada 100.000 habitantes. No obstante, esta elevada incidencia no es debida únicamente a la raza sino también a la elevada prevalencia de hipertensión arterial (HTA) y una deficiente prevención primaria probablemente relacionada con el bajo nivel educativo en esta población. (4)

Por otro lado, las poblaciones japonesas presentan una incidencia de HIC similar a los afroamericanos, alcanzando los 55 casos por cada 100.000 habitantes. Estas cifras se asocian a la elevada prevalencia de HTA, de consumo de alcohol y a la presencia de niveles de colesterol sérico menores. (13–15)

Por último, la AAC es un factor de riesgo de HIC en pacientes con mayor edad y, especialmente, en pacientes portadores de los alelos E2 y E4 del gen apolipoproteína E. Ser portador de este gen se asocia con cambios patológicos: mientras que el alelo E4 aumenta el grado de deposición de amiloide en la pared del vaso, el alelo E2 está predominantemente asociado con cambios vasculares que conllevan en última instancia a la rotura del vaso dañado. (16)

1.3.2. Factores de riesgo modificables

Entre los factores de riesgo modificables para la HIC, destacan: la HTA, la dieta con consumo abundante de sal, el consumo de alcohol y los niveles de colesterol disminuidos.

La HTA es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la HIC en todos los grupos de edad y sexo, tanto sistólica como diastólica, estando presente en el 60% de los casos. (17)

La existencia de HTA aumenta al menos en dos veces el riesgo de HIC y, además, este incremento de riesgo es mayor cuanto más elevados son los valores medios de presión arterial (PA). (9) Además, el riesgo de HIC asciende particularmente en pacientes menores de 55 años, fumadores y en aquellos que no presentan buena adherencia al tratamiento antihipertensivo. (17–19) Se ha demostrado que un adecuado tratamiento antihipertensivo reduce el riesgo de HIC entre un 35% y un 44% (20)

A su vez, el consumo excesivo de sal se asocia a HTA. La reducción del consumo de sal a 5g/día tiene un efecto reductor de la presión arterial sistólica (PAS) (21). Por lo tanto, se recomienda limitar la ingesta excesiva de cloruro sódico mediante la dieta y seguir un patrón de alimentación centrado en la dieta mediterránea (22).

El consumo de alcohol incrementa el riesgo de sufrir una HIC, especialmente, si se trata de un consumo moderado. Normalmente, un mayor consumo de alcohol se asocia a un aumento en los valores de PA. Los mecanismos son varios, incluyendo la alteración de la coagulación por afectación hepática, la inducción de HTA o la afectación directa a la integridad de los vasos cerebrales. (23,24)

Diversos estudios han demostrado además que niveles bajos tanto de colesterol total como de colesterol LDL se asocian con un mayor riesgo de sufrir una HIC. Así pues, los niveles bajos de colesterol se han relacionado con el desarrollo de necrosis de las células musculares lisas de la capa media arterial, disminuyendo así la resistencia a la rotura arterial y la agregación plaquetaria. (25,26) Las actuales guías de práctica clínica no disponen de suficientes datos para recomendar la restricción del uso de las estatinas en pacientes con HIC y se centran en que se priorice su uso en aquellos pacientes que presenten una indicación clara por prevención secundaria de cualquier evento isquémico (27,28).

Entre otros factores de riesgo, el creciente uso de determinados fármacos como los antiagregantes, los anticoagulantes, los trombolíticos o los simpaticomiméticos también se ha relacionado con un riesgo aumentado de HIC.

1.4. Etiología

Las HIC se clasifican en primarias y secundarias en función de la causa subyacente que produce el sangrado. Las más frecuentes son las primarias, caracterizadas por la rotura espontánea de un vaso afectado por los cambios producidos por la HTA o la AAC. Las secundarias se relacionan con anomalías vasculares como las malformaciones vasculares o aneurismas,

neoplasias o alteraciones de la coagulación, entre otras causas. En la presente tesis, se estudiarán las HIC primarias espontáneas.

Otra forma de clasificar las HIC es según la localización en referencia al nivel del tentorio (4). Así pues, se distingue entre:

Las HIC supratentoriales se dividen en lobulares (si afectan a los lóbulos cerebrales) y profundas (localizadas en el tálamo, en los ganglios basales o en la cápsula interna).

Las HIC infratentoriales son las que se encuentran localizadas en el troncoencéfalo o en el cerebelo.

1.4.1. Primarias

a) Hipertensión arterial

La HTA crónica condiciona alteraciones degenerativas de la pared de las arteriolas que favorecen la obstrucción vascular, originando infartos lacunares y leucoaraiosis, así como la rotura vascular, siendo responsables del desarrollo de HIC. (17) La HTA también puede ocasionar HIC de forma aguda, al incidir sobre pequeñas arteriolas no protegidas por la hipertrofia de sus paredes.

La HTA crónica provoca cambios histológicos que afectan principalmente a las porciones medias y distales de las arterias perforantes o sus bifurcaciones. Por ello, las HIC de etiología hipertensiva se encuentran localizadas principalmente en el tálamo, en el putamen, en la protuberancia, en el cerebelo y en la sustancia blanca subcortical. (29)

b) Angiopatía amiloide cerebral

Otra causa importante de HIC es la AAC, que constituye la primera causa de hemorragia lobular en el anciano. Se trata de un proceso degenerativo debido al depósito de beta-amiloide en las paredes de pequeñas arterias y arteriolas situadas en las leptomeninges y en la corteza cerebral. Este tipo de hemorragias son superficiales, frecuentemente recidivantes y múltiples, inciden en personas de edad avanzada y en sujetos que presentan deterioro cognitivo tipo Alzheimer. (30)

Los criterios de Boston se utilizan para el diagnóstico de HIC en relación con AAC y, se detallan a continuación (Tabla 1):

Tabla 1. Criterios de Boston versión 2.0.

AAC definida. Examen postmortem que muestre:
HIC espontánea, episodios neurológicos focales, hemorragia subaracnoidea o deterioro cognitivo/demencia
AAC severa con vasculopatía
AAC probable con soporte patológico. Datos clínicos y tejido patológico procedente de la evacuación del hematoma o de una biopsia de tejido cortical.
HIC espontánea, episodios neurológicos focales, hemorragia subaracnoidea o deterioro cognitivo/demencia
Cierto grado de AAC en el tejido
AAC probable. Datos clínicos y RM que muestran
Edad ≥ 50 años
HIC espontánea, episodios neurológicos focales, hemorragia subaracnoidea o deterioro cognitivo/demencia
≥ 2 lesiones hemorrágicas estrictamente lobares evidenciadas en T2 en la resonancia magnética, en cualquier combinación: focos de HIC, CMB, SSc/SAHc
O
HIC lobar con lesiones de sustancia blanca
Ausencia de lesiones hemorrágicas profundas en imágenes T2 de la RM (HIC o microsangrados)
Ausencia de otra causa de HIC*
La HIC cerebelosa no se considera una lesión lobular ni una lesión profunda
AAC posible. Datos clínicos y RM que muestran
Edad ≥ 50 años
HIC espontánea, episodios neurológicos focales, hemorragia subaracnoidea o deterioro cognitivo/demencia
Ausencia de otra causa de HIC*
Lesión hemorrágica lobar evidenciada en imágenes T2 de la RM: HIC, microsangrados cerebrales, siderosis superficial focal o subaracnoidea.
O
HIC lobar con lesiones de sustancia blanca

Ausencia de lesiones hemorrágicas profundas en imágenes T2 de la RM (HIC o microsangrados)
Ausencia de otra causa de HIC*
La HIC cerebelosa no se considera una lesión lobular ni una lesión profunda
*Otras causas de HIC: traumatismo craneoencefálico, transformación hemorrágica de un ictus isquémico, malformación arteriovenosa, neoplasia intracraneal, vasculitis. También deben considerarse otras causas de siderosis superficial o subaracnoidea.

Adaptada de Charidimou A. et al. (31)

1.4.2. Secundarias

Las principales causas de HIC secundaria y los mecanismos de producción de estas son: el tratamiento anticoagulante o el tratamiento trombolítico, las neoplasias, las drogas, los aneurismas o las malformaciones arteriovenosas (MAV) y otras causas de HIC idiopáticas (32). A continuación, las abordamos de forma individualizada.

a) Anticoagulantes/trombolíticos

Los anticoagulantes orales aumentan el riesgo de HIC. Representan entre el 12 y el 20% del total de las HIC, prevalencia que ha ido en aumento las últimas décadas debido al envejecimiento de la población y el incremento del uso de tratamientos anticoagulantes orales. Las HIC relacionadas con antagonistas de la vitamina K (AVKs), se asocian con una mayor tasa de crecimiento del hematoma como de mortalidad. (33,34) En cambio, los anticoagulantes de acción directa (ACODs) han demostrado ser más seguros que los AVKs y ocasionan HIC más pequeñas y con una menor afectación neurológica. (35,36)

b) Neoplasias

Se trata de una causa infrecuente de HIC, alrededor del 5%. Los tumores que más se asocian a HIC son los gliomas y las metástasis de melanoma, pulmón, mama y riñón.

c) Drogas

Representan el 6% de las HIC. Son frecuentes en poblaciones jóvenes, menores de 35 años, que consuman drogas con efectos simpaticomiméticos. Las drogas más frecuentemente implicadas son las anfetaminas, la cocaína, la efedrina y la fenilpropanolamina.

d) Aneurismas / MAV

Las MAV son ovillos vasculares formados por arterias y venas anormales, conectadas por fístulas, sin lecho capilar y con capa muscular deficiente. Causan hasta el 5% de las HIC y son típicas en pacientes jóvenes que presenten una HIC de etiología no hipertensiva. Se diagnostican mediante la realización de una angiografía y suelen estar localizadas en los lóbulos frontales y temporales.

e) Idiopática / Miscelánea

Comprende otras causas de HIC como la trombosis de venas y senos cerebrales, enfermedad de Moya-Moya o enfermedades hematológicas.

1.5. Fisiopatología

Cuando se produce la rotura de una arteria cerebral, la hemorragia se expande disecando diferentes planos del tejido nervioso y, este hecho conlleva: el crecimiento del hematoma y la aparición de una hipodensidad alrededor del hematoma.

1.5.1. Crecimiento del hematoma

Tras la rotura inicial de una arteria cerebral, la HIC es una lesión dinámica y totalmente dependiente del tiempo (37) a causa del continuo sangrado de la fuente primaria y la alteración mecánica que se produce en los vasos sanguíneos circundantes. (4) Principalmente, el crecimiento del hematoma se produce durante las primeras 24 horas de evolución y, concretamente, en las primeras 6 horas desde el inicio de los síntomas. Además, se conoce que el crecimiento precoz del hematoma se produce tan solo una hora después de la tomografía computarizada (TC). (38)

A lo largo de los años, se han utilizado diferentes puntos de corte para definir el crecimiento significativo del hematoma entre la TC basal y la TC de control. Entre ellos, el punto de corte más utilizado hoy en día es la combinación de un aumento del volumen relativo mayor al 33% (38) o de un incremento absoluto de 6 mL. (39,40)

Se ha demostrado que hasta un tercio de los pacientes presentan este crecimiento significativo del hematoma. El crecimiento del hematoma durante las primeras horas es un predictor independiente de deterioro neurológico precoz, mortalidad y discapacidad tras una HIC (41–43). Por ello, limitar el crecimiento del hematoma es una de las principales dianas terapéuticas en las terapias emergentes en la HIC aguda.

Se han identificado varios factores de riesgo relacionados con el crecimiento del hematoma:

- El **volumen inicial de la HIC** (44): cuanto mayor es el volumen inicial, mayor riesgo de crecimiento del hematoma existe. Así pues, se ha determinado que en volúmenes superiores a 25 mL existe una mayor probabilidad de crecimiento y, en cambio, en volúmenes inferiores a 10 mL es menos probable que se produzca (especialmente en aquellos inferiores a 3 mL). Sin embargo, no podemos tener en cuenta el volumen del hematoma y el crecimiento sin tener en consideración el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la realización de la TC diagnóstica. De este modo, se puede valorar el crecimiento del hematoma que se ha producido previo a la llegada al hospital (43).
- La **afectación neurológica** viene determinada por diferentes factores, entre los cuales destaca principalmente el volumen de la HIC (45).
- El **uso de tratamiento anticoagulante** (33): las HIC relacionadas con los anticoagulantes orales conllevan un alto riesgo de crecimiento del hematoma como de mal pronóstico funcional.
- La **PA elevada** durante la fase aguda de la hemorragia es habitual (4) y se asocia a crecimiento del hematoma, deterioro neurológico precoz, muerte o mayor discapacidad después de la HIC (37,46,47).
- La **presencia de spot sign** en la angiografía por la TC (angioTC) se ha relacionado con el crecimiento del hematoma. El spot sign se trata de un realce de contraste situado dentro de la HIC y que es visible en las imágenes del angioTC. Este signo aparece aproximadamente en un tercio de los pacientes explorados dentro de las primeras 3 horas. Se trata de un marcador indirecto de hemorragia activa que fue validado como predictor de crecimiento del hematoma de mal pronóstico funcional en el estudio PREDICT (48).

La evaluación de los pacientes mediante angioTC multifase ha demostrado disponer de mayor la sensibilidad en la detección del spot sign (49) y puede ayudar a seleccionar mejor a los pacientes que presentan riesgo de crecimiento del hematoma (50).

- Otros parámetros radiológicos como la **forma y la densidad de la hemorragia**. La detección de una forma más irregular de la HIC como una densidad más heterogénea se han asociado con un mayor riesgo de crecimiento del hematoma. Del mismo modo, se han detectado otros marcadores de densidad que se relacionan también con el crecimiento del hematoma y un peor pronóstico funcional, como es el caso del *swirl sign* (51), el *blend sign* (52), *fluid level*, *black hole*, *island* o el *satellite sign* (53)
- La posesión del **alelo E2 de la apolipoproteína E (APOE)** en la HIC lobar (16)
- **Parámetros de laboratorio** como los niveles séricos de glucosa, el colesterol, la creatinina, la alteración de la función hepática, el recuento plaquetario y los diferentes parámetros de coagulación se han relacionado con un mayor crecimiento del hematoma (54)

1.5.2. Hipodensidad perihematoma

Una vez que acontece el sangrado inicial, se inicia la formación de una hipodensidad alrededor de la HIC visible en la TC que se caracteriza por edema, apoptosis, necrosis y células inflamatorias (55).

Esta lesión se produce inicialmente como consecuencia de la presión que ejerce el propio hematoma sobre el tejido circundante y, cuando aparece de forma más tardía, es debido a los productos que libera el propio hematoma. Este evento suele iniciarse durante las primeras 3 horas desde el inicio de los síntomas y suele aumentar durante las primeras 24 horas y se mantiene hasta el día 14. Posteriormente, va disminuyendo progresivamente (56).

Si relacionamos la hipodensidad con la evolución clínica, se ha demostrado que el crecimiento de la hipodensidad se asocia con una peor evolución clínica, pero si tenemos en cuenta únicamente la hipodensidad que aparece en la TC inicial está relacionada con el propio volumen del hematoma y no parece tener impacto en la evolución clínica como tal (57).

1.6. Clínica

La presentación de la HIC se caracteriza por la aparición de síntomas neurológicos focales de instauración súbita y de rápida progresión durante los próximos minutos u horas. Tanto la localización de la HIC como el tamaño del hematoma, determinan las manifestaciones clínicas que presentará el paciente.

Tras la instauración de este déficit neurológico, pueden aparecer otros síntomas asociados al crecimiento del hematoma como son: la cefalea, los vómitos o la disminución del nivel de conciencia.

La cefalea es el principal síntoma que se asocia a la HIC pero únicamente está presente en el 50% de los pacientes. Esta manifestación clínica se instaura como consecuencia de la alteración de las meninges y de los vasos piales que contienen terminaciones algicas.

El vómito y la disminución del nivel de conciencia son debidos a un aumento de la presión intracraneal (PIC) y acontecen en el 50% de los pacientes. En cambio, las crisis epilépticas tienen una menor prevalencia (6-7%) y se relacionan con las HIC lobulares (58)

La HTA es la clínica más habitual en los pacientes con HIC, el 90% de ellos la presentan y alrededor de un 75% debutan con una PA sistólica (PAS) >140 mm Hg (59).

Es importante destacar que hasta una tercera parte de los pacientes presentan un deterioro neurológico progresivo. Cabe destacar que esta clínica puede ocurrir en diferentes momentos de la evolución del paciente y el mecanismo fisiopatológico que lo produce no siempre es el mismo. Si se trata de un deterioro neurológico precoz, es debido al crecimiento del hematoma y la hipertensión intracraneal. En cambio, si el deterioro neurológico es subagudo se asocia a un aumento del edema perihematoma (60).

1.7. Diagnóstico

La HIC constituye una emergencia neurológica, por lo que su rápido diagnóstico y manejo es clave para afrontar el frecuente empeoramiento clínico que se produce durante las primeras horas de evolución, hecho que está relacionado directamente con un peor pronóstico funcional. Debido a este alto riesgo de deterioro neurológico precoz, es imprescindible que la atención de estos pacientes sea lo más rápida posible.

En la misma línea, es clave la valoración prehospitalaria centrada en la función ventilatoria y cardiovascular, así como el traslado al centro hospitalario más cercano para manejar la HIC en la fase aguda. Durante esta atención prehospitalaria, es importante sintetizar los datos más relevantes de la historia clínica, especialmente, la hora de inicio de la sintomatología y los antecedentes patológicos del paciente, con el objetivo de informar al centro hospitalario y activar las vías de valoración y reducir el tiempo de realización de las pruebas de neuroimagen en urgencias (61).

Una vez en el hospital, se deben averiguar los antecedentes personales (HTA, factores de riesgo vascular, traumatismos), enfermedades previas (tumores, vasculitis, enfermedades hematológicas), enfermedades neurológicas (crisis epilépticas, aneurismas, malformaciones), el consumo de tóxicos y drogas y el tratamiento habitual del paciente. Además, se deberá realizar una exploración física y neurológica completa y algunas pruebas complementarias de laboratorio, un electrocardiograma y una radiografía de tórax.

A pesar de que algunos síntomas descritos previamente (la cefalea, los vómitos o la disminución del nivel de conciencia) son sugestivos de HIC, ninguno de estos hallazgos nos permite diferenciar si el déficit neurológico es debido a una isquemia cerebral o a una hemorragia. De esta manera, es imprescindible la realización de una exploración de neuroimagen para poder diagnosticar una HIC.

Entre las diferentes técnicas de neuroimagen útiles en la HIC, destacan: la TC craneal, la resonancia magnética (RM) cerebral, la angioTC craneal y la angiografía cerebral convencional.

1.7.1. Tomografía computarizada

Se trata de una técnica muy sensible para la identificación de la hemorragia en fase aguda y es considerada la técnica de elección. Permite identificar la localización precisa de la hemorragia (Figura 1) y sus efectos (efecto masa, edema, extensión ventricular y subaracnoidea).

La localización identificada en la TC nos permitirá avanzar en el estudio etiológico de la HIC. Todas aquellas HIC localizadas a nivel profundo, se relacionan con una causa hipertensiva. Así, la distribución topográfica de las HIC hipertensivas es la siguiente: putamen (30-50%), sustancia blanca subcortical (30%), cerebelo (16%), tálamo (10-15%) y protuberancia (5-12%). Si se trata de una HIC situada a nivel lobar, podría ser de etiología amiloide o se debería

complementar el estudio etiológico para descartar otras causas secundarias. Las HIC localizadas en la cabeza del caudado, se deberá excluir la existencia de una MAV o de un aneurisma de la arteria comunicante anterior.

Además, la TC permite la administración de contraste endovenoso para facilitar el diagnóstico de algunas causas de HIC secundarias como son las MAV o los tumores.

Figura 1. HIC por TC craneal



La HIC aparece en fase aguda como una colección hiperdensa en la TC craneal. En la imagen, se observa una HIC talámica izquierda.

Por otro lado, la TC permite la estimación rápida del volumen del hematoma mediante la fórmula $ABC/2$ en que A es el diámetro mayor y B es el diámetro mayor perpendicular al corte A. La C hace referencia al número de cortes en los cuales se visualiza el hematoma (62). Durante las primeras horas de fase aguda de la HIC, en la TC se evidencia un aumento de la densidad en el parénquima cerebral debido a la hemoglobina que contiene la sangre extravasada. En los días posteriores, en la imagen aparece la hemorragia rodeada de un anillo hipodenso (debido a la retracción del coágulo) y, posteriormente, aparece el edema vasogénico. El estado final de la evolución de la HIC en la TC es la reabsorción completa del hematoma y se origina una cavidad residual (63).

1.7.2. Resonancia magnética

La RM es una prueba diagnóstica que añade nueva información respecto a la TC sobre la evolución de la HIC y se caracteriza por disponer de mayor sensibilidad para detectar lesiones subyacentes como los tumores o los cavernomas.

En la fase aguda de la HIC (primeras horas), la RM muestra imágenes de hiposeñal en T1 e una hiperseñal en T2. En los días posteriores se va reduciendo la oxihemoglobina y en la RM se aprecia como la hiposeñal en T1 y en las imágenes de T2 se evidencia una hiperseñal en forma de anillo que corresponde al edema. En el estadio tardío (semanas), la deoxihemoglobina se va transformando en metahemoglobina desde la periferia hacia el centro, apareciendo una señal periférica en T1, que progresivamente va afectando a la totalidad de la hemorragia. Por último, en la fase secuelar de la HIC (meses) toda la hemoglobina se ha transformado en hemosiderina y se refleja en una baja señal en T2. Las secuencias de eco gradiente en RM tienen una alta sensibilidad para la detección de pequeños sangrados crónicos (<5mm) llamados microsangrados (64).

1.7.2. Angiografía por tomografía computarizada craneal

La angioTC craneal es una prueba rápida y no invasiva que permite una valoración de la vascularización cerebral. Cada vez está más instaurada en la valoración del paciente urgente ya que permite detectar causas secundarias de HIC como es el caso de las malformaciones arteriovenosas o los aneurismas (65). Por otro lado, esta prueba nos permite identificar a aquellos pacientes que presenten un riesgo aumentado de crecimiento del hematoma debido a la presencia de extravasación de contraste (*spot sign*) (48,49)

1.7.3. Angiografía cerebral convencional

Se trata de la técnica de elección ante la sospecha de patología vascular subyacente a una HIC (malformaciones arteriovenosas, aneurismas o vasculitis). Se recomienda realizarla solo en aquellos casos que exista una elevada sospecha clínica o radiológica, sobre todo si se trata de

pacientes jóvenes y clínicamente estables ya que esta prueba no está exenta de complicaciones y se debe valorar correctamente el riesgo/beneficio de forma individualizada (27,28).

1.8. Tratamiento

A pesar de las elevadas cifras de mortalidad y morbilidad asociadas a la HIC, el abordaje de la HIC se ha modificado durante los últimos años gracias a los avances terapéuticos evidenciados en los últimos ensayos clínicos publicados (10,11). La asistencia terapéutica en la HIC incluye tres aspectos principales:

- Medidas generales
- Tratamiento médico
- Tratamiento quirúrgico

1.8.1. Medidas generales

El tratamiento del paciente con HIC es fundamentalmente médico y se basa en medidas generales como: el mantenimiento del soporte vital, la monitorización neurológica, el mantenimiento de la homeostasis y la prevención de complicaciones, todo ello con el objetivo fundamental de tratar la HIC, evitar el crecimiento de la hemorragia, con el consiguiente aumento de efecto de masa y de presión intracraneal, y el deterioro neurológico secundario. Así pues, como se trata de un paciente que requiere mucha vigilancia y monitorización, se recomienda su ingreso en una Unidad de Ictus especializada o si el paciente requiere ventilación mecánica, en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Se ha demostrado que los cuidados aportados en una Unidad de Ictus mediante un equipo multidisciplinar especializado reducen la mortalidad y la dependencia tras la HIC (66,67).

El ingreso en una UCI general frente a una UCI neurológica especializada incrementa en 3.4 veces el riesgo de muerte (68), y a la inversa, ingresar en una unidad de ictus aumenta las posibilidades de supervivencia y de mejor pronóstico funcional en un 64% (69).

El principal beneficio para el paciente derivado de estar ubicado en una dependencia u otra, es la atención y vigilancia por un personal formado y capacitado para realizar la valoración

neuroológica de forma precisa y continua, detectando de forma precoz pequeños cambios neurológicos y actuando en consecuencia (70,71).

a) Monitorización del estado neurológico

Dado que gran parte de los pacientes presentan un deterioro neurológico durante las primeras horas, se debe realizar un control estricto del nivel de conciencia y del déficit neurológico. Para ello, se utilizan instrumentos fiables como:

- La Escala de Coma de Glasgow (GCS): para evaluar el nivel de conciencia (72).
Cabe destacar, que en aquellos pacientes que se detecte una puntuación menor a 8 en la GCS está indicado la intubación endotraqueal y el inicio de ventilación mecánica.
- La Escala de ictus del Instituto de Salud Americano (NIHSS) para evaluar el déficit neurológico del paciente (73,74). El mayor riesgo de presentar un deterioro neurológico ocurre durante las primeras 12 y 24 horas después de la hemorragia y se puede extender hasta las 72 horas del ingreso, aunque es menos frecuente (75–77).

La frecuencia de las evaluaciones neurológicas depende tanto de la ubicación del paciente como de su estado clínico. Las guías actuales recomiendan realizarlas frecuentemente para detectar el deterioro neurológico precoz y prevenir complicaciones. Un estudio observacional demostró que realizar controles neurológicos horarios y detectar cambios en la puntuación de GCS dentro de las primeras 12 horas de evolución de la HIC, es un predictor significativo de peor pronóstico funcional a los 90 días (78).

b) Monitorización hemodinámica

Por otro lado, es importante la monitorización hemodinámica regular y mantener un estricto control de la PA durante las primeras 72 horas ya que la mantención de cifras elevadas de PA en pacientes con HIC se asocia a un mayor crecimiento de la hemorragia y un peor pronóstico si ésta fluctúa (47,79). Por ello, las guías actuales recomiendan mantener la PAS por debajo de 140 mm Hg en la fase aguda, mediante fármacos antihipertensivos de vida media-corta (27,28) y que no produzcan vasodilatación cerebral ni hipotensión brusca (47,80).

A parte de monitorizar de forma continua la PA, también se recomienda la monitorización de la frecuencia cardíaca (81).

c) Mantenimiento de la homeostasis

Se basará en el control de los tres parámetros clínicos que influyen de forma negativa en la evolución de la HIC: los gases sanguíneos, la glucemia y la temperatura.

En aquellos pacientes que se detecte una alteración de la oxigenación, es decir, una disminución de la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial, es necesario asegurar el correcto aporte de oxígeno mediante la administración por vía nasal o mediante soporte ventilatorio invasivo (ventilación mecánica). De esta manera, se evita la instauración de la hipoxemia, el aumento de los requerimientos de flujo cerebral y, por lo tanto, el consecuente aumento de la PIC.

Las cifras elevadas de glucemia al ingreso se asocian a un mayor riesgo de mortalidad y mal pronóstico en pacientes con HIC (82,83). Sin embargo, un control estricto de la glucosa puede aumentar el riesgo de hipoglucemia y una peor evolución clínica (84). Se recomienda tratar la hiperglicemia en pacientes que presenten valores >180-200 mg/dL (27,28).

La temperatura y, concretamente, la fiebre se asocia a deterioro neurológico y mal pronóstico. Hasta un 30% de los pacientes con HIC presentarán fiebre en algún momento del proceso de hospitalización. Aunque no hay evidencia que el tratamiento mejore ese riesgo, se recomienda abordar de forma precoz el tratamiento sintomático con fármacos antipiréticos, como el paracetamol (85,86).

d) Tratamiento y prevención de complicaciones

Uno de los principales objetivos del tratamiento tras una HIC es la prevención, la detección y el tratamiento de las complicaciones ya que son una de las principales causas de mortalidad en la HIC aguda. Entre ellas, destacan: las crisis epilépticas, la trombosis venosa profunda (TVP), la neumonía y la hipertensión intracraneal.

Las crisis epilépticas en el contexto de una HIC son frecuentes (entre el 2,8% y el 28%) y normalmente ocurren durante las primeras 24 horas tras la HIC (87,88). Las crisis aumentan la demanda metabólica cerebral y empeoran la lesión neurológica en pacientes con HIC, por lo que deben ser tratadas con fármacos antiepilépticos. Sin embargo, hay evidencias que la administración de fármacos antiepilépticos se asocia con una mayor morbimortalidad, especialmente con la fenitoína. Por este motivo, no se recomienda el tratamiento profiláctico de las crisis convulsivas.

Hasta un 55% de los pacientes con ictus pueden presentar una TVP durante el proceso de hospitalización debido al reposo en cama y a la movilidad reducida. Entre ellos, los pacientes

con HIC tienen mayor riesgo de presentar complicaciones tromboembólicas. La utilización de medias de compresión elásticas de manera aislada no ha demostrado eficacia en la prevención de TVP (89,90). Sin embargo, se recomienda abordar esta complicación con el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis bajas o con medias de compresión neumática intermitente (CNI). El estudio CLOTS3 demostró una disminución del 29,9% en el desarrollo de TVP en pacientes con ictus que recibieron CNI con un sistema de detección de llenado vascular (91). Por ello, se recomienda el uso de CNI durante los primeros días tras una HIC para prevenir la TVP.

La disfagia y la broncoaspiración son los principales factores de riesgo para el desarrollo de una neumonía en pacientes con HIC. El riesgo de muerte asociado a la neumonía en pacientes con ictus es alrededor de un 35%. El uso del test de disfagia como protocolo y herramienta a pie de cama para evaluar la disfagia en todos los pacientes con HIC que deben iniciar la alimentación oral ha demostrado reducir en un 50% las tasas de neumonía (92,93).

El control de la PIC es otro de los objetivos del tratamiento específico de la HIC y debe ser dirigido a la causa subyacente. Las principales causas más frecuentes de elevación de PIC son la hidrocefalia debido a la presión intraventricular y el efecto masa de la hemorragia. La implementación de dispositivos invasivos que miden la PIC incrementan el riesgo de hemorragia e infección y las indicaciones para su uso no están del todo claras. Sin embargo, en aquellos pacientes que presenten una puntuación menor o igual a 8 en la GCS, sí que se recomienda considerar la monitorización y el tratamiento de la PIC para reducir la mortalidad asociada a esta complicación (94). Se recomienda tratar el aumento de PIC con una posición del cabezal de la cama a 30° para disminuir el retorno venoso, hiperventilación y con tratamiento mediante manitol y diuréticos tipo furosemida (95). No se recomienda el uso de corticoides para el tratamiento de la PIC elevada en contexto de una HIC.

Se ha demostrado que el uso de protocolos estandarizados para la prevención de complicaciones beneficia al paciente. El ensayo *Quality in Acute Stroke Care* (QASC) evaluó la implementación precoz de protocolos impulsados por enfermeras sobre el control de la fiebre, la hiperglicemia y la disfagia durante las primeras 72 horas desde el ingreso en la unidad de ictus. Este estudio evidenció la eficacia del uso de protocolos en la reducción de la tasa de mortalidad y discapacidad a los 90 días (92).

1.8.2. Tratamiento médico

El crecimiento del hematoma ha demostrado ser un predictor independiente de mortalidad y discapacidad tras una HIC (41,42) y, puesto que tiene el potencial de ser modificable, limitar el crecimiento del hematoma es el principal objetivo de las terapias emergentes en la HIC (8). Por ello, actualmente, el tratamiento médico de la HIC está centrado en el tratamiento hemostático y en el control de la PA.

- Tratamiento hemostático

El factor VII recombinante activado (rFVIIa) promueve la hemostasia en lugares de ruptura vascular y ha demostrado limitar el crecimiento del hematoma tras una HIC en ensayos de fase 2b y 3.

Un ensayo clínico en fase 2b, aleatorizado placebo-control, mostró que el rFVIIa administrado dentro de las primeras 4 horas tras el inicio de la HIC limitaba el crecimiento del hematoma y mejoraba la evolución clínica en comparación con el placebo, pese a un incremento en la frecuencia de fenómenos tromboembólicos arteriales (96). Sin embargo, y en contraste con este estudio, el ensayo en fase 3 denominado FAST (Factor seven for Acute hemorrhagic Stroke Trial) no demostró diferencias en la evolución de los pacientes (97). Actualmente, se está llevando a cabo el ensayo clínico *Recombinant Factor VIIa (rFVIIa) for Acute Hemorrhagic Stroke Administered at Earliest Time (FASTEST)* para evidenciar si es efectivo en pacientes tratados dentro de la ventana de 2 horas de evolución.

Respecto a la HIC en relación al tratamiento con anticoagulantes orales (ACO), se trata de la HIC con mayor morbimortalidad ya que aumentan el riesgo de crecimiento del hematoma (42). Una vez diagnosticada, el objetivo principal es la reversión rápida del efecto del ACO (98). Para ello, el abordaje terapéutico será distinto en función del mecanismo de acción del ACO. Así, mientras que los AVKs (tanto el acenocumarol como la warfarina) inhiben la formación de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X), los ACODs inhiben selectiva y directamente el factor IIa o trombina (dabigatran) o el factor Xa (rivaroxaban, apixaban y edoxaban).

Los ACOs, tanto los AVKs como los ACODs, previenen el tromboembolismo y reducen la mortalidad en pacientes con fibrilación auricular no valvular pese a aumentar el riesgo de HIC (99). En el caso de pacientes con HIC en tratamiento con AVK, diferentes fármacos han sido

usados para la reversión del efecto anticoagulante, la cual se puede monitorizar con un test de coagulación de rutina como es el INR. Como reversores, se incluyen la vitamina K, el plasma fresco congelado (PFC) y los concentrados de complejo protrombínico (CCP) de 3 (II, IX y X) o 4 (II, VII, IX y X) factores (100). Mientras que la administración de únicamente vitamina K es insuficiente para la reversión rápida de la anticoagulación puesto que su efecto no es máximo hasta 24 horas después del inicio del tratamiento, la administración de PFC tiene importantes limitaciones como son el tiempo de descongelado y de pruebas cruzadas, el riesgo de infecciones y reacciones alérgicas, y la administración de grandes volúmenes para la corrección completa del INR que, además, no se suele conseguir de forma rápida (100). Los CCP no presentan ninguna de estas limitaciones, son capaces de normalizar más rápidamente el INR que el PFC, y podrían asociarse con un menor crecimiento del hematoma (100,101). Por ello, en pacientes con HIC en tratamiento con AVK, actualmente se recomienda tanto una reposición rápida de factores de coagulación dependientes de vitamina K mediante CCP de 4 factores como la administración intravenosa de vitamina K. En contraposición a los AVK, en pacientes en tratamiento con ACODs los test de coagulación de rutina pueden ser normales (102).

En el caso de los pacientes con HIC en relación a ACO con dabigatran, el idarucizumab (Praxbind®) está aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en el caso de hemorragias potencialmente mortales, como es el caso de la HIC, como antídoto específico. Así, en un estudio reciente se consiguió la reversión completa de la anticoagulación en todos los pacientes y el riesgo de crecimiento fue del 17% (103,104). En caso de no disponibilidad, como alternativa se ha propuesto el uso de CCP, si bien no se ha observado beneficio clínico en registros previos (102).

En el caso de los pacientes con HIC en relación a ACO con rivaroxaban, apixaban o edoxaban, el andexanet alfa es un agente reversor diseñado para neutralizar los efectos anticoagulantes de los inhibidores del factor Xa. Si bien su uso no está aprobado por la AEMPS, durante los últimos años se ha utilizado en nuestro medio dentro de un ensayo clínico de fase 3/4 (NCT02329327) que, actualmente, ya ha finalizado el reclutamiento y está previsto que publiquen los resultados durante los próximos meses.

- Control de la presión arterial

La elevación de la PAS es frecuente en los pacientes con HIC y se ha asociado a un aumento del crecimiento del hematoma, deterioro neurológico precoz, muerte y dependencia funcional tras una HIC (47). La publicación de los resultados de diferentes ensayos clínicos (INTERACT

(105), INTERACT2 (106), ATACH (107), ATACH II (108) y INTERACT3(11) ha cambiado el manejo de la PA en pacientes con HIC aguda debido a la demostración de la seguridad de una reducción mayor de la PA y una mejora del pronóstico funcional.

El ensayo de reducción intensiva de la presión arterial en hemorragia cerebral aguda (INTERACT) mostró una tendencia hacia una reducción del crecimiento del hematoma a las 24 horas en pacientes tratados mediante un manejo intensivo de la PA (objetivo de PAS <140 mmHg) (105).

El estudio INTERACT2, fue el ensayo clínico que proporcionó la mayor evidencia durante los últimos años acerca del tratamiento precoz e intensivo de la PA en pacientes con HIC aguda (106). Incluyó 2839 pacientes con HIC de menos de 6 horas de evolución y con PAS mayor a 150 mmHg que fueron asignados aleatoriamente a tratamiento de reducción de PA intensivo (objetivo PAS menor a 140 mmHg en 1 hora) o no intensivo (siguiendo las guías de aquel momento, con objetivo PAS menor a 180 mmHg). Pese a que el objetivo principal de muerte o discapacidad grave fue similar en ambos grupos (52% frente a 55'6%; OR 0'87, IC 95% 0'75-1'01, $p=0'06$), en el grupo de reducción intensiva de la presión arterial se objetivó una mejor evolución funcional a los 90 días en base a un análisis ordinal de la puntuación en la escala de Rankin modificada (OR 0'87, IC 95% 0'77-1'00, $p=0'04$) así como una subjetiva mejor calidad de vida, si bien eran objetivos secundarios. Además, el tratamiento intensivo de la PA demostró ser muy seguro, sin objetivar diferencia tanto en mortalidad como en otros efectos adversos entre los dos grupos. Sin embargo, este estudio no objetivó un efecto de la reducción intensiva de la presión arterial en el crecimiento del hematoma (106). En el subgrupo de pacientes en los que se realizó una neuroimagen de control a las 24 horas (aproximadamente un tercio de ellos), no se objetivaron cambios significativos en el crecimiento relativo o absoluto del hematoma comparando aquellos pacientes con tratamiento intensivo (PAS <140 mmHg) con aquellos pacientes con tratamiento no intensivo (PAS <180 mmHg). Sin embargo, la mediana de tiempo para el inicio del tratamiento antihipertensivo fue de 4 horas desde el inicio de los síntomas, y sólo en un tercio de los pacientes del grupo de tratamiento intensivo se consiguió alcanzar el objetivo de PAS <140 mmHg durante la primera hora del inicio del tratamiento (106). Quizás esta consecución tardía del objetivo de PAS no fue suficiente para objetivar un impacto en la reducción del crecimiento del hematoma, alcanzándolo solo una minoría de los casos. De todos modos, los resultados de INTERACT2 comportó una revisión de las recomendaciones para tratar la HIC, y las guías clínicas del momento apoyaron la reducción intensiva de la PAS a <140 mm Hg en la HIC aguda (109,110)

Sin embargo, años después, un ensayo sobre el tratamiento antihipertensivo de la hemorragia cerebral aguda II (ATACH-II) no corroboró los resultados de INTERACT2 (108). Aunque los ensayos INTERACT y ATACH-II mostraron una tendencia a una menor frecuencia de crecimiento significativo del hematoma en pacientes bajo tratamiento intensivo de la PA, varias limitaciones en ambos ensayos, así como en INTERACT2, pueden haber influenciado en el hecho de no poder demostrar un efecto general claro sobre el crecimiento del hematoma.

Posteriormente, dos metaanálisis diferentes demostraron una mayor reducción del crecimiento del hematoma a las 24 horas con una reducción intensiva de la PA (111,112), lo que ayudó a respaldar la hipótesis de que la reducción intensiva de la PA atenúa la expansión del hematoma.

Al mismo tiempo un análisis secundario de INTERACT2 sugirió que los pacientes con menor tasa de crecimiento del hematoma eran aquellos que lograban el objetivo de PAS de <140 mmHg dentro de la primera hora (113). Por lo tanto, el tiempo transcurrido hasta alcanzar el objetivo de PAS podría ser un punto clave para valorar la eficacia de la PA intensiva.

Recientemente, el ensayo clínico aleatorizado INTERACT3 ha demostrado que la reducción intensiva de la PA (objetivo de PAS <140 mm Hg) como parte de un protocolo de medidas de atención al paciente con HIC, conduce a una mejora funcional a los 6 meses en pacientes con HIC aguda (11). Incluyó 7036 pacientes y el ensayo se realizó en 144 centros hospitalarios que no disponían de protocolos específicos para tratar la HIC. El protocolo de atención implementado consiste en la corrección rápida y la mantención durante 7 días de cualquier alteración de una variable fisiológica (PA, glicemia o temperatura) y/o del perfil de coagulación. Incluye:

- Reducción intensiva de la PA y consecución del objetivo de PA dentro de la primera hora desde el inicio del tratamiento antihipertensivo y suspensión del tratamiento cuando la PAS se mantenga ≤ 130 mm Hg.
- Control de los niveles de glucosa con el objetivo de lograr una glicemia de 6,1-a 7,8 mmol/L en pacientes no diabéticos y 7,8-10.0 mmol/L en pacientes diabéticos.
- Tratamiento de la fiebre con el objetivo de alcanzar una temperatura de 37,5°C dentro de la primera hora desde el inicio del tratamiento antitérmico.
- Reversión de la anticoagulación en aquellos pacientes que toman Warfarina utilizando o PFC o CCP con el objetivo de conseguir un INR <1,5 dentro de la primera hora de tratamiento.

Así pues, el tiempo hasta el inicio del tratamiento y la consecución del objetivo de forma rápida parece ser es una de las claves del beneficio de una reducción intensiva de la PA. En un futuro, se podrá comprobar si el hecho de iniciar el tratamiento lo antes posible (a nivel prehospitalario), favorece a la evolución clínica de estos pacientes. El ensayo clínico *Ambulance-delivered Blood Pressure Reduction in Hyper-Acute Stroke Trial* (INTERACT4, NCT03790800) que se está llevando a cabo, podrá respaldar esta hipótesis y aportar más datos (114).

1.8.3. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de la HIC es controvertido debido a la dificultad de realizar estudios prospectivos con muestras amplias y la dificultad de la técnica y los riesgos asociados. Sin embargo, intuitivamente la evacuación del hematoma puede prevenir el crecimiento del hematoma, disminuir el efecto masa y evitar la liberación de sustancias tóxicas que favorecen el daño neuronal y el edema perihematoma. El principal inconveniente es que el riesgo quirúrgico asociado, en ocasiones, es mayor al posible beneficio ya que durante la cirugía se debe atravesar una gran capa de tejido cerebral, lo que puede causar daño en el tejido cerebral sano. Además, en la literatura no está bien establecido ni los criterios para seleccionar a los pacientes candidatos ni en qué momento se deber realizar este tipo de abordaje (27,28).

Las principales técnicas quirúrgicas existentes son: la inserción de un drenaje ventricular externo (DVE), la craneotomía y la cirugía mínimamente invasiva.

- El DVE está indicado en aquellos pacientes que presenten hidrocefalia aguda debido a hemorragias intraventriculares o hematomas de gran volumen que ocasionan efecto masa y una alteración del nivel de conciencia (GCS<8). La hemorragia intraventricular sucede en el 45% de los pacientes con HIC y se trata de un predictor independiente de morbimortalidad. Esta mala evolución clínica transcurre porque se produce una obstrucción de la circulación del líquido cefalorraquídeo entre el tercer y cuarto ventrículo, lo que implica un aumento progresivo de la PIC. En el caso que esta situación clínica no se abordase, podría ser mortal. La colocación del DVE permite el drenaje del líquido cefalorraquídeo, pero su uso puede ser infectivo debido a la dificultad de mantener permeable el dispositivo y a la lentitud de evacuar la sangre intraventricular. Por ello, se planteó el uso de diferentes agentes trombolíticos de forma

conjunta con el DVE. La trombólisis intraventricular mediante tPA como la urokinasa se ha evaluado para evitar la trombosis y la obstrucción del DVE (115).

Un ensayo de fase III, el ensayo CLEAR III, aleatorizado, multicéntrico, y controlado con placebo [24] comparó el uso de dosis intraventriculares de activador del plasminógeno tisular recombinante (rtPA) bajas (1 mg cada 8 h, hasta un máximo de 12 dosis) con placebo para pacientes con HIC espontánea de volumen inferior a 30 ml y hemorragia intraventricular que obstruye el tercer o cuarto ventrículo. Este ensayo no consiguió demostrar una mejor situación funcional a los 6 meses, pero el tratamiento con rTPA se asoció con una menor mortalidad que los pacientes tratados con placebo (116).

Por otro lado, otro procedimiento alternativo para controlar la hemorragia intraventricular secundaria la HIC es la eliminación del hematoma mediante neuroendoscopia en combinación con la colocación del DVE. Un metaanálisis evidenció una mayor efectividad de la combinación de neuroendoscopia y DVE frente a DVE y rTPA en relación a mortalidad, efectividad en la evacuación de la hemorragia intraventricular y mejor resultado funcional. Sin embargo, a pesar de estos interesantes resultados, la eficacia de la combinación de estas técnicas sigue sin estar clara (117).

- La craneotomía ha sido el abordaje más estudiado hasta ahora. Actualmente, no está claro el beneficio que pueda tener frente al tratamiento médico ya que los resultados de los principales ensayos clínicos realizados no han sido concluyentes. El *Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage (STICH)* fue el primer ensayo clínico aleatorizado que comparó los beneficios de la evacuación precoz del hematoma respecto al tratamiento médico conservador (118). Se incluyeron pacientes con hematomas lobulares o de ganglios basales para realizar una evacuación precoz del hematoma (dentro de las 24 horas posteriores a la aleatorización y dentro de las 72 horas posteriores al ictus) o tratamiento conservador (es decir, mejor tratamiento médico con opción a realizar una cirugía posterior si presentaban empeoramiento neurológico). Este ensayo no objetivó beneficio en cuanto a mortalidad y discapacidad a los 6 meses de la HIC en el grupo quirúrgico. Sin embargo, el análisis de subgrupos mostró que las HIC lobares a menos de 1 cm de la superficie cortical posiblemente podrían beneficiarse de la cirugía precoz. Así, en base a estos resultados, el ensayo STICH II evaluó si la evacuación quirúrgica precoz en este subgrupo de pacientes mejoraría la evolución en comparación con el

tratamiento conservador (119). Los resultados del STICH II confirmaron que la cirugía precoz no aumentaba la tasa de muerte o discapacidad a los 6 meses y podría tener una pequeña ventaja de supervivencia sin llegar a ser significativa. Los resultados no significativos de estos ensayos se podrían justificar con argumentos como que la cirugía tiene un efecto mínimo en la recuperación o porque la cirugía beneficia a un perfil concreto de pacientes. Sin embargo, dos metaanálisis publicados en 2020 proporcionaron resultados que sugieren un beneficio en el resultado funcional y la mortalidad con cualquier cirugía (120,121).

A pesar de poco consenso y los datos limitados que existen, se recomienda realizar la craneotomía como medida para salvar la vida en aquellos pacientes que presenten un deterioro neurológico. En estos casos, el ensayo STICH II y otros estudios más reducidos mostraron una tendencia hacia una menor tasa de mortalidad con la cirugía (119,122)

Por otro lado, las HIC cerebelosas han sido excluidas de la mayoría de los ensayos aleatorizados de evacuación quirúrgica, como es el caso del STICH (118). Sin embargo, las hemorragias cerebelosas pueden causar hidrocefalia aguda debido a la compresión del cuarto ventrículo y provocar también una hernia directa del tronco encefálico. Actualmente, las guías recomiendan la evacuación del hematoma de fosa posterior en aquellos casos en que se trate de hematomas de grandes volúmenes (>15mL), con compresión del tronco encefálico, hidrocefalia o deterioro clínico. Sin bien, los datos que disponemos son limitados (123,124).

La cirugía mínimamente invasiva consiste en la aspiración del hematoma mediante diferentes técnicas, como la endoscopia guiada. Esta técnica permite reducir el volumen del hematoma, reducir el edema perihematoma y, en comparación con la craneotomía convencional, minimiza la alteración del tejido cerebral sano. Recientemente, el ensayo clínico ENRICH, ha evidenciado que el abordaje quirúrgico de las HIC supratentoriales (localizadas en la zona anterior de los ganglios basales y las lobulares) con volumen comprendido entre 30-80 mL dentro de las primeras 24 horas, mejora los resultados funcionales a los 180 días en comparación con el grupo que recibió únicamente el tratamiento médico convencional. Los resultados evidencian que el mayor beneficio de este abordaje quirúrgico se atribuye a las HIC lobares (10).

Durante los próximos años y gracias a los ensayos que se están llevando a cabo, habrá nuevos datos respecto a la comparación de los diferentes dispositivos utilizados y su capacidad para lograr una adecuada eliminación del hematoma con bajo riesgo de sangrado.

1.9. Pronóstico

La HIC provoca una elevada morbimortalidad. Se estima que la mortalidad asociada a la HIC durante el primer mes es del 40% y asciende hasta el 54% durante el primer año. De los supervivientes al primer año, únicamente una cuarta parte son independientes para la realización de las actividades de la vida diaria (8,125).

Los principales factores que se asocian a un mal pronóstico son el volumen de la HIC y la disminución inicial del nivel de conciencia o un empeoramiento neurológico. Otros factores que también se relacionan son la edad, la localización del hematoma (infratentorial) y la presencia de hemorragia intraventricular (126). Teniendo en cuenta los factores reportados, se han creado diferentes escalas pronósticas que permiten valorar la evolución clínica y funcional de los pacientes con HIC. Entre ellas, la más utilizada es la *ICH score* (127).

El *ICH score* es una escala pronóstica que determina la probabilidad de muerte a los 30 días de una HIC (127). Esta escala está formada por 5 ítems y otorga una puntuación total entre 0 y 6 (tabla 2).

Tabla 2. ICH score

Componente		Puntuación
Escala coma de Glasgow	3-4	2
	5-12	1
	13-15	0
Volumen de la HIC, mL	≥ 30	1
	<30	0

Hemorragia intraventricular	Sí	1
	No	0
Localización infratentorial	Sí	1
	No	0
Edad, años	≥ 80	1
	< 80	0

Se trata de una escala validada de forma prospectiva para evaluar el pronóstico funcional a los 12 meses de la HIC (127).

2. JUSTIFICACIÓN

Debido a la elevada morbimortalidad que presenta la HIC y la dificultad para encontrar tratamientos claramente eficaces, es importante desarrollar estrategias clínicas que puedan contribuir a una mejora tanto en la reducción del crecimiento del hematoma como en la mejor evolución clínica y funcional de estos pacientes.

El control de la PA ha sido considerado la principal opción terapéutica durante el periodo agudo de la HIC. Sin embargo, la mayoría de los estudios realizados hasta el momento han evidenciado dificultades para conseguir una reducción rápida e intensiva de la PA ya sea por la heterogeneidad en el manejo de la PA como por el retraso en la consecución del objetivo de PA. Por ello, la búsqueda y el diseño de una estrategia clínica centrada en el tiempo invertido en la reducción de la PA puede ser clave para el posible beneficio de este tipo de pacientes.

3. HIPÓTESIS

La hipótesis de la presente tesis doctoral es:

- Los pacientes con HIC aguda que reciban un abordaje rápido, intenso y mantenido de la PA presentarán un mejor control de la PA y una atenuación del crecimiento del hematoma a las 24 horas.

4. OBJETIVOS

El objetivo principal de la presente tesis doctoral es:

- 1) Evaluar la relación entre los cambios en la atención de enfermería a pacientes con HIC aguda y el tiempo requerido para alcanzar un objetivo intensivo de PAS.

Los objetivos secundarios de la presente tesis doctoral son:

- 2) Evaluar el efecto de cambios en la atención de enfermería a pacientes con ICH aguda en el manejo de la PA y en la consecución del control mantenido de la PA durante la fase aguda de la HIC.
- 3) Evaluar la relación entre el tiempo requerido para alcanzar un objetivo intensivo de PA y el crecimiento del hematoma, la evolución clínica y el pronóstico funcional en pacientes con HIC aguda.
- 4) Examinar las asociaciones entre el mantenimiento estable de la PA dentro de las primeras 24 horas con el crecimiento del hematoma, la evolución clínica y el pronóstico funcional.

5. COMPENDIO DE PUBLICACIONES

5.1. Aclaraciones respecto a la metodología

Para investigar los objetivos planteados realizamos dos estudios clínicos. La metodología de ambos estudios fue similar y los detalles de ésta, se pueden consultar en los artículos que constituyen el compendio de publicaciones. A continuación, expondremos alguna información metodológica que consideramos oportuno ampliar para su total comprensión.

5.1.1. Diseño del estudio

En el primer estudio titulado *“Enhancing blood pressure management protocol implementation in patients with acute intracerebral haemorrhage through a nursing-led approach: A retrospective cohort study”* (128), se llevó a cabo un estudio unicéntrico, retrospectivo, observacional de una cohorte de pacientes con diagnóstico de HIC primaria recogidos de forma prospectiva en el Hospital Universitario Vall Hebrón durante un periodo de seis años (1 de marzo de 2016 hasta el 31 de agosto de 2022). Cabe destacar que se excluyeron de la muestra los sujetos incluidos durante un periodo de seis meses (desde el 1 de marzo de 2020 hasta el 31 de agosto de 2020) debido a los cambios en el manejo agudo de pacientes con HIC causados por la pandemia de COVID-19.

El segundo estudio, titulado *“Effects of Achieving Rapid, Intensive, and Sustained Blood Pressure Reduction in Intracerebral Hemorrhage Expansion and Functional Outcome”* (129) se trató de un estudio prospectivo, multicéntrico y observacional en una cohorte de pacientes con HIC aguda. Se llevó a cabo en cuatro centros terciarios de ictus (Hospital Universitario Vall d’Hebron, Hospital Clínic de Barcelona, Hospital Universitari de Girona Josep Trueta y Hospital de la Santa Creu i Sant Pau) durante un periodo de cuatro años y medio (1 de enero de 2018 hasta 30 de junio de 2022).

5.1.2. Variables

Variables clínicas

En ambos estudios las variables clínicas basales estudiadas fueron la edad, el sexo, la situación socio funcional previa a la HIC (escala modificada de Rankin, anexo 11.1.3.; (130)), los hábitos tóxicos (tabaquismo y enolismo), los principales factores de riesgo vascular (HTA, diabetes

mellitus y dislipemia), antecedentes médicos relevantes (ictus previo y deterioro cognitivo) y los datos de medicaciones relevantes que tomaban los pacientes previamente (antihipertensivos, antidiabéticos, estatinas, antiagregantes y anticoagulantes).

En la evaluación inicial del paciente se determinó la presentación clínica del paciente en la admisión hospitalaria. Se registró la temperatura corporal, la PA sistólica y diastólica, así como la frecuencia cardíaca. Asimismo, se valoró el nivel de conciencia mediante la escala coma de Glasgow (Anexo 11.1.1.; (72)) y la situación neurológica mediante la escala NIHSS (Anexo 11.1.2.; (74)).

Variables radiológicas

En ambos estudios, en la TC craneal inicial se recogió el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas hasta la realización de la TC y variables básicas de neuroimagen como la localización del hematoma (lobular, profundo, infratentorial), el volumen del hematoma, y la extensión intraventricular y/o subaracnoidea. En las TC se realizó un análisis volumétrico del hematoma mediante un software semiautomático (3D Slicer)

Variables de laboratorio

A todos los pacientes se les realizó una analítica sanguínea general basal y se recogieron datos sobre las pruebas rutinarias de laboratorio: glucosa, creatinina, hemoglobina, leucocitos, plaquetas, tiempo protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado y fibrinógeno.

Métricas de trabajo

Para todos los pacientes de ambos estudios, se registraron los principales tiempos de flujo al tratamiento antihipertensivo y otros valores de PA esenciales:

- El tiempo entre la adquisición de la TC hasta el inicio del tratamiento antihipertensivo
- El tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la consecución del objetivo del PAS (PAS<140 mm Hg)

- La dosis máxima de tratamiento antihipertensivo administrada durante la primera hora del tratamiento.
- La media de PAS y la variabilidad de PAS durante las primeras 24 horas.

Además, en el caso del primer estudio, se calculó la media de PAS y la variabilidad de PAS en la franja de 1-6 horas.

5.1.3. Monitorización y manejo hemodinámico de la presión arterial

Los pacientes del segundo estudio fueron tratados en los cuatro centros terciarios de ictus siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas para el manejo de los pacientes con HIC aguda.

Tras objetivar la HIC en la TC craneal, a todos los pacientes se les inició, preferiblemente, en la misma sala de la TC, una monitorización automática de presión arterial no invasiva durante las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas. Todos los pacientes fueron tratados según un protocolo de PA rápido, intensivo y mantenido durante las primeras 24 horas del ingreso. La PA fue registrada siguiendo los siguientes intervalos: cada 5 minutos durante los primeros 15 minutos después del inicio del tratamiento, cada 15 minutos durante la primera hora, cada 30 minutos desde la primera hora hasta las 6 horas, cada 60 minutos desde las 6 horas hasta completar las 24 horas (coincidiendo con la realización de la TC de control). Los datos registrados por el monitor de PA fueron recogidos por la enfermera de la Unidad de Ictus en una plantilla de registro de PA. Se calcularon parámetros como la media y la variabilidad de PA, y las cifras máximas y mínimas de PA. Se definió la variabilidad de la PAS como una desviación estándar de la media de PA sistólica (47).

De acuerdo con las recomendaciones publicadas en las guías internacionales de práctica clínica de la HIC del momento (109,110), el inicio del tratamiento antihipertensivo se realizó cuando la PAS superaba los 150 mm Hg. Los fármacos utilizados fueron antihipertensivos endovenosos de vida media-corta como el urapidil como fármaco de primera elección y el labetalol se utilizó como segunda línea de elección. Para garantizar la eficacia de una reducción

rápida de la PA y minimizar la variabilidad de la PA, el protocolo incluía la administración de un bolus de tratamiento antihipertensivo seguido de la perfusión endovenosa continua preferiblemente en la misma sala de la TC, evitando el uso de bolus intermitentes.

Se registró el momento del inicio del bolus de tratamiento antihipertensivo, el fármaco utilizado en la reducción intensiva de la PA, el momento de la consecución del objetivo de PAS (PAS<140 mm Hg) y la dosis máxima de tratamiento recibido. Asimismo, se registró la existencia de episodios de hipotensión arterial sintomática y/o la necesidad de tratamiento con sueros o fármacos vasopresores.

5.1.4. Evaluación clínica y radiológica

Evaluación radiológica inicial

En las primeras 6 horas desde el inicio de los síntomas se realizará a todos los pacientes una TC craneal basal.

Evaluación clínica inicial

En la evaluación clínica inicial se recogieron datos relevantes médicos (antecedentes patológicos, medicación previa), se evaluó la situación funcional previa mediante la escala de Rankin modificada (Anexo 11.1.3.; (130)), se registró la hora de inicio de los síntomas, y se determinó la temperatura axilar, la presión arterial sistólica y diastólica (previas a la neuroimagen) y las puntuaciones en la escala de coma de Glasgow (Anexo 11.1.1.; (72)) y en la NIHSS (Anexo 11.1.2.; (74)).

Seguimiento clínico

El seguimiento clínico se realizó a las 24 horas y a los 90 días tras el inicio de los síntomas.

En la evaluación clínica realizada a las 24 horas, se valoró tanto la situación neurológica mediante la NIHSS como la mortalidad. Definimos el deterioro neurológico precoz como un incremento de 4 o más puntos en la NIHSS a las 24 horas con respecto a la evaluación basal (74) o muerte en las primeras 24 horas.

En la evaluación clínica de los 90 días se evaluó la situación socio funcional mediante la escala modificada de Rankin (mRS) (Anexo 11.1.3.; (130).) Definimos un pronóstico funcional desfavorable como una puntuación mayor a 2 en la escala mRS. En el caso de los pacientes con una puntuación en la escala de mRS basal mayor a 2, consideramos pronóstico funcional desfavorable cuando esta puntuación aumentó en al menos un punto a los 90 días.

Así, los parámetros pronósticos utilizados fueron: deterioro neurológico precoz, mortalidad y pronóstico desfavorable a los 90 días.

Seguimiento radiológico

El seguimiento radiológico se realizó mediante una TC de control a las 24 horas (-2h, +6h) del inicio de los síntomas. La medición del volumen del hematoma tanto de la TC basal como de la TC de control fue realizada por un neuroradiólogo experto y ciego para el resto de los datos clínicos del estudio. Definimos el crecimiento significativo del hematoma como un aumento de volumen de la HIC relativo superior a 33% o absoluto superior a 6 mL a las 24 horas (38,39).

5.2. Enhancing blood pressure management protocol implementation in patients with acute intracerebral haemorrhage through a nursing-led approach: a retrospective cohort study.

Enhancing blood pressure management protocol implementation in patients with acute intracerebral haemorrhage through a nursing-led approach: A retrospective cohort study

Olalla Pancorbo MSc, RN, Stroke Advanced Practice Nurse^{1,2,3}  | Estela Sanjuan PhD, RN, Research Nurse^{1,2}  | María Teresa Rodríguez-Samaniego RN, Stroke Nurse³ | Olga Miñarro RN, Stroke Nurse³ | Renato Simonetti MD, Neurologist²  | Marta Olivé-Gadea MD, PhD, Stroke Neurologist^{2,3}  | Álvaro García-Tornel MD, PhD, Stroke Neurologist^{2,3}  | Marián Muchada MD, PhD, Stroke Neurologist^{2,3}  | Marta Rubiera MD, PhD, Stroke Neurologist^{2,3}  | José Álvarez-Sabin MD, PhD, Stroke Neurologist^{1,3}  | Carlos A. Molina MD, PhD, Stroke Neurologist^{2,3} | David Rodríguez-Luna MD, PhD, MSc, Stroke Neurologist^{1,2,3} 

¹Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain

²Stroke Research Group, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain

³Stroke Unit, Department of Neurology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

Correspondence

David Rodríguez-Luna, Stroke Unit, Department of Neurology, Vall d'Hebron University Hospital, Ps. Vall d'Hebron, 119, 08035, Barcelona, Spain.
Email: david.rodriiguez@vallhebron.cat

Abstract

Aim: To evaluate the impact of nurse care changes in implementing a blood pressure management protocol on achieving rapid, intensive and sustained blood pressure reduction in acute intracerebral haemorrhage patients.

Design: Retrospective cohort study of prospectively collected data over 6 years.

Methods: Intracerebral haemorrhage patients within 6 h and systolic blood pressure ≥ 150 mmHg followed a rapid (starting treatment at computed tomography suite with a target achievement goal of ≤ 60 min), intensive (target systolic blood pressure < 140 mmHg) and sustained (maintaining target stability for 24 h) blood pressure management plan. We differentiated six periods: P1, stroke nurse at computed tomography suite (baseline period); P2, antihypertensive titration by stroke nurse; P3, retraining by neurologists; P4, integration of a stroke advanced practice nurse; P5, after COVID-19 impact; and P6, retraining by stroke advanced practice nurse. Outcomes included first-hour target achievement (primary outcome), tomography-to-treatment and treatment-to-target times, first-hour maximum dose of antihypertensive treatment and 6-h and 24-h systolic blood pressure variability.

Results: Compared to P1, antihypertensive titration by stroke nurses (P2) reduced treatment-to-target time and increased the rate of first-hour target achievement,

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2024 The Authors. *Journal of Clinical Nursing* published by John Wiley & Sons Ltd.

retraining of stroke nurses by neurologists (P3) maintained a higher rate of first-hour target achievement and the integration of a stroke advanced practice nurse (P4) reduced both 6-h and 24-h systolic blood pressure variability. However, 6-h systolic blood pressure variability increased from P4 to P5 following the impact of the COVID-19 pandemic. Finally, compared to P1, retraining of stroke nurses by stroke advanced practice nurse (P6) reduced tomography-to-treatment time and increased the first-hour maximum dose of antihypertensive treatment.

Conclusion: Changes in nursing care and continuous education can significantly enhance the time metrics and blood pressure outcomes in acute intracerebral haemorrhage patients.

Reporting Method: STROBE guidelines.

Patient and Public Contribution: No Patient or Public Contribution.

KEYWORDS

adult nursing, evidence-based practice, practice nursing, stroke

1 | INTRODUCTION

Intracerebral haemorrhage (ICH) is associated with higher morbidity and mortality rates compared to other stroke subtypes, with a one-month mortality of about 40%, and merely 20% of patients achieve independence (Van Asch et al., 2010). This devastating impact, combined with the social and healthcare burden, underscores the urgent need for effective treatments to improve outcomes in ICH patients (Greenberg et al., 2022).

Elevated blood pressure (BP) is common in patients with acute ICH and is associated with a higher risk of hematoma expansion and poor outcomes (Qureshi et al., 2007; Rodriguez-Luna et al., 2013; Willmot et al., 2004). The third Intensive Care Bundle with BP Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT3) recently demonstrated that intensive lowering of BP, targeting systolic BP (SBP) of <140mmHg, as part of a care bundle protocol leads to improved functional outcome in patients with acute ICH (Ma et al., 2023). The most likely mechanistic action behind the benefit of intensive BP reduction is its potential to attenuate hematoma expansion, a phenomenon that predominantly occurs within the first 6h from symptom onset (Cordonnier et al., 2018; Fujii et al., 1994). However, challenges persist in achieving rapid and intensive BP reduction during the acute phase of ICH (Anderson et al., 2013; Ma et al., 2023; Qureshi et al., 2016). Furthermore, not only high BP but also high SBP variability has been related to poor outcome in patients with acute ICH (Manning et al., 2014; Rodriguez-Luna et al., 2013). Therefore, it is important not only to maintain BP low but also to keep it stable avoiding high SBP variability during the acute phase of ICH (Pancorbo & Rodriguez-Luna, 2018).

To achieve rapid, intensive and sustained BP control in patients with acute ICH, we implemented an institutional acute ICH BP protocol centred around nursing care that involved the attention of a stroke nurse at bedside from patient admission (Sanjuan Menendez et al., 2019). We hypothesized that successive changes in nursing care for patients with acute ICH, with a progressive shift towards

What does this paper contribute to the wider global clinical community?

- Titration of antihypertensive treatment by stroke nurses leads to a reduction in the time taken to achieve an intensive systolic blood pressure target.
- Integration of a stroke advanced practice nurse into the stroke care team reduces systolic blood pressure variability and contributes to more stable blood pressure control.
- Ongoing education and training for stroke nurses result in increased confidence in initiating and titrating antihypertensive treatment.

nurses taking the lead in BP management, would lead to improved time metrics and BP outcomes. The main objective of the present study was to assess the relationship between changes in nurse attention of acute ICH patients and the time taken to achieve an intensive SBP target. Secondly, we aimed to evaluate the effect of these changes on BP management and the achievement of sustained BP control during the acute phase of ICH.

In this study, the independent variables comprised six sequential stages of nursing care adjustments implemented for patients with acute ICH. Meanwhile, the dependent variables encompassed multiple metrics, including the duration taken from the computed tomography acquisition to the initiation of antihypertensive treatment and from treatment initiation to the achievement of the SBP target. Additionally, variables consisted of the rate of achieving the SBP target within the first hour, the maximum antihypertensive dosage administered during this hour, the mean SBP recorded from hour 1–6 and hour 1–24, along with the SBP variability across these time frames.

2 | METHODS

The report of this study follows the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) reporting guidelines (Data S1) (von Elm et al., 2007).

2.1 | Study design

We conducted a single-centre, retrospective, observational cohort study using prospectively collected data from consecutive non-comatose patients aged ≥ 18 years with spontaneous ICH who were scanned within 6 h from symptom onset and had a SBP ≥ 150 mmHg over a 6-year period. Our study included patients from 1 March 2016, to 31 August 2022. Notably, patients from 1 March 2020, to 31 August 2020, were excluded from the study due to changes in the acute management of ICH patients caused by the COVID-19 pandemic during this 6-month period. Exclusion criteria encompassed patients with a known secondary cause of ICH, those who had care withdrawn following computed tomography scan acquisition, those not treated with antihypertensive agents, and those with missing BP monitoring recordings.

2.2 | Rapid, intensive and sustained BP monitoring and management protocol

Upon admission, relevant demographic characteristics, medical history, clinical presentation, stroke severity and ICH volume were recorded. Brain computed tomography was performed according to standard techniques at baseline. All patients underwent an institutional acute ICH BP protocol, which involved non-invasive BP monitoring started at computed tomography suite and continued in the Stroke Unit, along with a rapid, intensive and sustained BP management plan implemented within the first 24 h following the ICH diagnosis. BP measurements were taken at the following intervals: every 15 min during the first 6 h, every 30 min from 6 to 12 h, and every 60 min from 12 h to 24. More frequent measurements were conducted if significant BP fluctuations were observed.

The rapid, intensive and sustained BP management protocol comprised three key interventions:

1. Rapid Antihypertensive Treatment Initiation: A single bolus of intravenous antihypertensive treatment was administered by a stroke nurse immediately upon computed tomography scan acquisition.
2. Rapid and Intensive BP Reduction: The objective was to achieve a SBP target of < 140 mmHg within 1 h from the initiation of antihypertensive treatment.
3. Sustained BP Control: Following the intravenous bolus, a stroke nurse initiated intravenous continuous infusion of antihypertensive medication to ensure a sustained BP reduction and minimise SBP variability.

Intravenous antihypertensive agents were initiated when SBP exceeded 150 mmHg, in accordance with the guidelines published

at that time (Hemphill JC III et al., 2015; Steiner et al., 2014). Urapidil was used as the first-line agent, while labetalol was employed as a second-line drug.

2.3 | Study periods

During the years, following the initial implementation of the BP management protocol, we introduced successive changes in nursing care to optimise rapid, intensive and sustained BP reduction. To assess the impact of the successive improvements in nurse attention, we differentiated six periods:

- Period 1, Stroke Nurse at Computed Tomography Suite (1 March 2016 to 28 February 2017; 12 months): We introduced antihypertensive treatment initiation by a stroke nurse at the forefront of the acute ICH care pathway, the computed tomography suite. This period served as the baseline period.

- Period 2, Titration by Stroke Nurse (1 March 2017 to 30 April 2018; 14 months): Stroke nurses took the lead for titrating intravenous antihypertensive treatment during the first 24 h to achieve the SBP target of < 140 mmHg earlier and to reduce SBP variability.

- Period 3, Retraining by Neurologists (1 May 2018 to 31 January 2019; 9 months): Stroke neurologists conducted retraining for stroke nurses to reduce the time taken to achieve the SBP target and minimise SBP variability. Additionally, a stroke advanced practice nurse was trained to become an expert in caring for ICH patients.

- Period 4, Integration of Stroke Advanced Practice Nurse (1 February 2019 to 28 February 2020; 13 months): We integrated the stroke advanced practice nurse into the stroke unit staff to offer support to stroke nurses during the monitoring and management of BP for patients with acute ICH.

- Period 5, After COVID-19 Impact (1 September 2020 to 31 August 2021; 12 months): In response to the COVID-19 pandemic's impact, we progressively reintroduced the practice of directly admitting patients from the computed tomography suite to the Stroke Unit, bypassing the emergency room, which had been temporarily halted at the beginning of the pandemic.

- Period 6, Retraining by Stroke Advanced Practice Nurse (1 September 2021 to 31 August 2022; 12 months): The stroke advanced practice nurse conducted retraining sessions for stroke nurses with the aim of reducing the time required to achieve the SBP target and minimising SBP variability.

2.4 | Outcomes

The primary outcome was the achievement of a SBP target of < 140 mmHg within the first hour after the initiation of antihypertensive treatment. Secondary outcomes included the time elapsed from computed tomography acquisition to the initiation of antihypertensive treatment and from the initiation of antihypertensive treatment to the achievement of the SBP target, along with the maximum dose of the antihypertensive agent used during the first

hour of treatment. Additionally, we assessed the mean SBP and SBP variability from hour 1–6 and from hour 1–24 to evaluate sustained BP control. SBP variability was defined as the standard deviation of the mean SBP (Parati, 2005; Rodriguez-Luna et al., 2013).

2.5 | Statistical analysis

The statistical analysis was performed using R 3.6.2 statistical Software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Categorical variables are presented as absolute values (%) and continuous variables as means \pm standard deviations or medians (interquartile intervals). Normality of continuous variables was assessed using the Shapiro–Wilk test. Statistical significance for differences between groups was determined using the Pearson χ^2 test for categorical variables and the Kruskal–Wallis test for continuous variables, followed by the Dunn test for multiple comparisons. The adjusted p values reported for the Dunn tests were adjusted for multiplicity using the Bonferroni method, derived by multiplying the unadjusted p value by the number of comparisons. This approach ensured stringent control over the familywise error rate, maintaining a significance level below 0.05. Hence, a p value of <0.05 was considered statistically significant for all tests.

2.6 | Ethical considerations

The study protocol was approved for waiver of consent on November 18th, 2022, by the Vall d'Hebron University Hospital Ethics Committee (PR[AG]426/2022).

3 | RESULTS

3.1 | Study population

A total of 200 patients (mean age 70.7 ± 13.5 years, 135 [67.5%] male) were included in the current study (Figure 1): 28 (14.0%) patients in Period 1, 29 (14.5%) in Period 2, 30 (15.0%) in Period 3, 40 (20.0%) in Period 4, 27 (13.5%) in Period 5, and 46 (23.0%) in Period 6.

None of the continuous variables showed a normal distribution (Table 1). Key baseline characteristics of the study population are summarised in Table 2. The mean SBP on admission was 179.3 ± 20.6 mmHg, and no statistically significant differences were observed across the various study periods (Table 2), as confirmed by the Dunn's test (adjusted $p > 0.050$ for all combinations). The median time from symptom onset to computed tomography acquisition was 120 (75.8–216) min, and the median baseline ICH volume was 12.8 (5.7–29.2) mL.

3.2 | Rapid and intensive BP reduction

All 200 patients received intravenous BP-lowering treatment, with the treatment initiated at a median time of 8 (4–17) min following the acquisition of the computed tomography scan. There was a trend towards a reduction in the time interval between the computed tomography scan acquisition and the commencement of antihypertensive treatment across study periods 1 to 6 (Table 3, $p = 0.084$) and, compared with Period 1, this time was statistically significantly shorter in Period 6 (14 [7–30] vs. 7 [4–11] min, adjusted $p = 0.029$).

The median time from antihypertensive treatment initiation to achieving the SBP target was 52 (30–85) min and exhibited variations

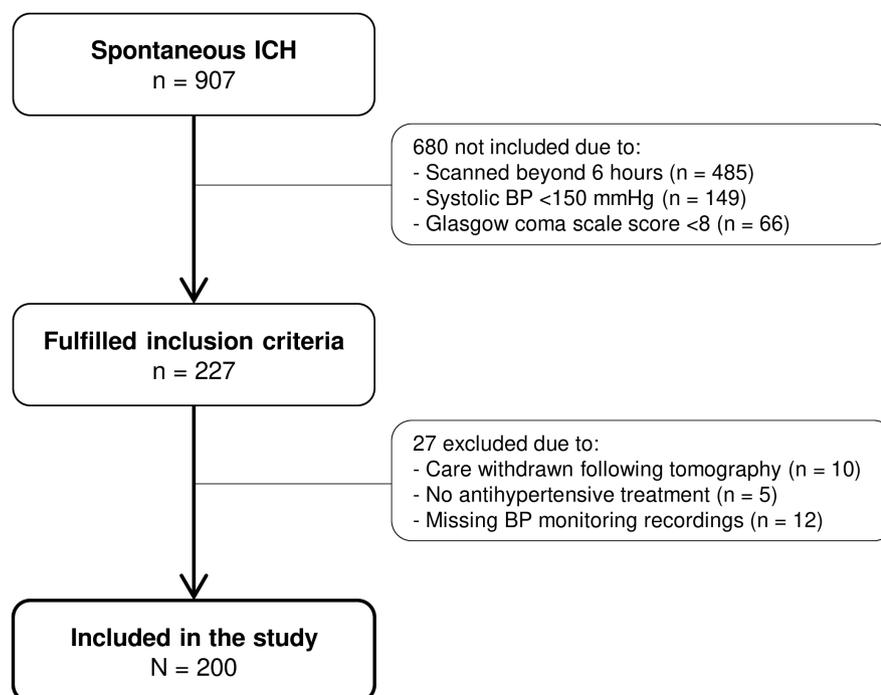


FIGURE 1 Flowchart of patients included in the study. BP, blood pressure; ICH, intracerebral haemorrhage.

TABLE 1 Normality assessment of continuous variables.

	Shapiro–Wilk test	
	W statistic	p value
Main baseline characteristics		
Age	0.96	<0.001
SBP	0.95	<0.001
DBP	0.98	0.002
Onset-to-imaging time	0.83	<0.001
ICH volume	0.83	<0.001
Outcomes		
Time from CT to antihypertensive treatment initiation	0.19	<0.001
Time from treatment initiation to SBP target achievement	0.66	<0.001
Maximum dose of urapidil during first hour	0.79	<0.001
Mean SBP from hour 1–6	0.94	<0.001
Mean SBP from hour 1–24	0.88	<0.001
SBP variability from hour 1–6	0.94	<0.001
SBP variability from hour 1–24	0.93	<0.001

Abbreviations: CT, computed tomography; DBP, diastolic blood pressure; ICH, intracerebral haemorrhage; SBP, systolic blood pressure.

across the different study periods (Table 3, $p=0.002$). Compared to Period 1 (120 [57–240] min), this time was statistically significantly shorter in Periods 2 (49 [25–63] min, adjusted $p=0.025$), 4 (40 [20–59] min, adjusted $p<0.001$), and 6 (51 [31–73] min, adjusted $p=0.047$).

A total of 130 (65.0%) patients achieved the SBP target within the first hour. The frequency of reaching the SBP target within the first hour increased across periods (Table 3, Figure 2, $p=0.002$). The frequency was statistically significantly higher than in Period 1 (8 [28.6%]) in Periods 2 (20 [69.0%], adjusted $p=0.003$), 3 (21 [70.0%], adjusted $p=0.003$), 4 (32 [80.0%], adjusted $p<0.001$) and 6 (32 [69.6%], adjusted $p=0.013$). However, compared with Period 1, there was no statistically significant differences in the frequency of SBP achievement within the first hour in Period 5 following the COVID-19 pandemic (8 [28.6%] vs. 17 [63.0%], adjusted $p=0.208$).

Out of the total, 198 (99.0%) patients received urapidil as the first-line antihypertensive treatment, while two (1.0%) patients were administered labetalol. Within the first hour after the initiation of antihypertensive treatment, 32 (16.2%) of the 198 patients treated with urapidil required the addition of a second agent to achieve intensive BP reduction. The mean maximum dosage of the urapidil administered during the first hour was 65.1 ± 50.3 mg/h, and showed an increase across the six study periods (Table 3, Figure 2, $p=0.021$), with a statistically significant difference between Periods 1 and 6 (45.0 ± 42.7 vs. 78.4 ± 56.9 mg/h, adjusted $p=0.018$).

3.3 | Sustained BP control

After the first hour of antihypertensive treatment initiation, the mean SBP was 131.7 ± 19.1 mmHg from hour 1–6 and 131.6 ± 13.8 mmHg from hour 1–24. There were no statistically significant differences in the mean SBP from hour 1–6 ($p=0.554$) nor from hour 1–24 ($p=0.487$) across the different study periods (Table 3).

The mean SBP variability was 16.2 ± 8.0 mmHg from hour 1–6 and 18.2 ± 6.7 mmHg from hour 1 to 24. The SBP variability differed from hour 1–6 ($p=0.007$) and from hour 1–24 ($p=0.012$) across the various study periods (Table 3). Compared to Period 1, the integration of the stroke advanced practice nurse in Period 4 showed a statistically significantly lower SBP variability from hour 1–6 (19.4 ± 8.5 vs. 13.5 ± 7.9 mmHg, adjusted $p=0.019$) and from hour 1–24 (20.3 ± 6.1 vs. 16.5 ± 8.6 mmHg, adjusted $p=0.035$). Conversely, compared to Period 4, SBP variability was statistically significantly higher in Period 5 following the COVID-19 pandemic from hour 1–6 (13.5 ± 7.9 vs. 19.0 ± 8.3 mmHg, adjusted $p=0.039$).

4 | DISCUSSION

The present study shows the positive impact of successive changes in nursing care, showcasing the evolving leadership of nurses in a BP management protocol designed to achieve rapid, intensive and sustained BP reduction in acute ICH. Commencing with the initiation of antihypertensive treatment by a stroke nurse in the computed tomography suite as the baseline (Period 1), the subsequent transition to stroke nurses taking responsibility for titrating antihypertensive treatment in Period 2 resulted in a dramatic and statistically significant reduction in time to achieve the SBP target after treatment initiation and an increased rate of achieving the target within the first hour. The retraining of stroke nurses by the stroke neurologists in Period 3 maintained a higher rate of first-hour SBP target achievement compared to Period 1. The integration of a stroke advanced practice nurse in Period 4 not only maintained a shorter time to reach the SBP target but also reduced 6-h and 24-h SBP variability. However, in Period 5, following the impact of the COVID-19 pandemic, no improvements were observed, and 6-h SBP variability increased compared to the previous period. Retraining of stroke nurses by the stroke advanced practice nurse in Period 6 not only consolidated the achievements made in rapid and intensive BP reduction before the pandemic but also statistically significantly reduced the time from computed tomography scan to antihypertensive treatment initiation and led to an increase in the maximum dose of antihypertensive agents administered by stroke nurses in the first hour.

Elevated BP is a significant modifiable determinant of hematoma expansion and poor outcomes in patients with acute ICH (Cordonnier et al., 2018). BP control represents one of the few effective treatments available to mitigate the consequences of acute

TABLE 2 Main baseline characteristics of the cohort based on the different study periods.

	All patients (N = 200)	Period 1: Stroke nurse at CT suite (n = 28)	Period 2: Titration by Stroke nurse (n = 29)	Period 3: Retraining by neurologists (n = 30)	Period 4: Integration of Stroke APN (n = 40)	Period 5: After COVID-19 impact (n = 27)	Period 6: Retraining by Stroke APN (n = 46)	Statistic	p value
Age, years	70.7 ± 13.5	68.6 ± 15.7	71.8 ± 12.8	69.9 ± 13.2	70.1 ± 13.1	72.3 ± 11.9	71.2 ± 14.2	1.2 ^a	0.944 ^a
Sex, male	135 (67.5)	19 (67.9)	19 (65.5)	23 (76.7)	28 (70.0)	15 (55.6)	31 (67.4)	3.1 ^b	0.689 ^b
History of hypertension	154 (77.0)	26 (92.9)	19 (65.5)	23 (76.7)	30 (75.0)	21 (77.8)	35 (76.1)	6.3 ^b	0.282 ^b
Antihypertensive drugs use	130 (65.0)	20 (71.4)	14 (48.3)	19 (63.3)	28 (70.0)	19 (70.4)	30 (65.2)	4.9 ^b	0.429 ^b
Antiplatelet drugs use	43 (21.5)	7 (25.0)	10 (34.5)	7 (23.3)	7 (17.5)	5 (18.5)	7 (15.2)	4.8 ^b	0.446 ^b
Anticoagulant drugs use	30 (15.0)	3 (10.7)	5 (17.2)	4 (13.3)	6 (15.0)	5 (18.5)	7 (15.2)	0.9 ^b	0.967 ^b
GCS score	15 (14–15)	15 (12–15)	15 (14–15)	15 (14–15)	15 (14–15)	15 (14–15)	15 (14–15)	2.3 ^a	0.807 ^a
NIHSS score	13 (7–18)	16 (10–20)	13 (6–17)	12 (5–16)	10 (6–17)	16 (8–18)	13 (6–16)	7.0 ^a	0.220 ^a
SBP, mmHg	179.3 ± 20.6	183.4 ± 19.9	180.6 ± 21.3	185.9 ± 18.4	174.6 ± 19.9	182.7 ± 25.1	174.0 ± 18.2	11.0 ^a	0.051 ^a
DBP, mmHg	93.8 ± 20.0	95.1 ± 17.7	92.0 ± 16.1	101.1 ± 17.1	91.6 ± 19.2	93.4 ± 24.3	91.5 ± 22.9	9.4 ^a	0.095 ^a
Onset-to-imaging time, min	120 (76–216)	140 (70–195)	103 (82–146)	108 (76–219)	146 (78–277)	139 (83–238)	119 (72–214)	3.1 ^a	0.689 ^a
ICH volume, mL	12.8 (5.7–29.2)	11.9 (5.0–29.0)	15.2 (3.0–29.1)	11.8 (7.2–25.1)	11.7 (5.5–27.7)	24.6 (7.5–43.2)	10.5 (5.0–20.8)	5.0 ^a	0.416 ^a
Lobar ICH location	55 (27.5)	4 (14.3)	7 (24.1)	10 (33.3)	10 (25.0)	10 (37.0)	14 (30.4)	4.7 ^b	0.456 ^b

Note: Data are n (%), median (interquartile interval) or mean ± standard deviation.

Abbreviations: APN, advanced practice nurse; CT, computed tomography; DBP, diastolic blood pressure; GCS, Glasgow coma scale; ICH, intracerebral haemorrhage; NIHSS, National Institutes of Health stroke scale; SBP, systolic blood pressure.

^a H statistic with 5 degrees of freedom and p values from Kruskal-Wallis test.

^b χ^2 statistic with 5 degrees of freedom and p values from Pearson χ^2 test.

TABLE 3 Outcomes based on the different study periods.

	All patients (N = 200)	Period 1: Stroke nurse at CT suite (n = 28)	Period 2: Titration by Stroke nurse (n = 29)	Period 3: Retraining by neurologists (n = 30)	Period 4: Integration of Stroke APN (n = 40)	Period 5: After COVID-19 impact (n = 27)	Period 6: Retraining by Stroke APN (n = 46)	Statistic	p value
Rapid and Intensive BP Reduction									
Time from CT to antihypertensive treatment initiation, min	8 (4–17)	14 (7–30)	8 (5–18)	9 (4–11)	8 (4–15)	9 (6–14)	7 (4–11)	9.7 ^a	0.084 ^a
Time from treatment initiation to SBP target achievement, min	52 (30–85)	120 (57–240)	49 (25–63)	55 (42–67)	40 (20–59)	54 (30–89)	51 (31–73)	19.3 ^a	0.002 ^a
Achievement of SBP target within the first hour	130 (65.0)	8 (28.6)	20 (69.0)	21 (70.0)	32 (80.0)	17 (63.0)	32 (69.6)	18.5 ^b	0.002 ^b
Maximum dose of urapidil during first hour, mg/h	65.1 ± 50.3	45.0 ± 42.7	52.6 ± 43.3	71.2 ± 53.1	67.6 ± 46.3	65.2 ± 50.3	78.4 ± 56.9	13.3 ^a	0.021 ^a
Sustained BP Control									
Mean SBP from hour 1 to hour 6, mmHg	131.7 ± 19.1	137.6 ± 26.6	128.7 ± 15.7	133.1 ± 18.1	129.6 ± 17.1	134.5 ± 20.4	129.5 ± 17.3	4.0 ^a	0.554 ^a
Mean SBP from hour 1 to hour 24, mmHg	131.6 ± 13.8	135.9 ± 19.1	130.5 ± 10.6	134.8 ± 16.9	129.0 ± 9.8	131.4 ± 14.2	129.7 ± 11.6	4.5 ^a	0.487 ^a
SBP variability from hour 1 to hour 6, mmHg	16.2 ± 8.0	19.4 ± 8.5	14.1 ± 6.5	16.0 ± 8.4	13.5 ± 7.9	19.0 ± 8.3	16.3 ± 7.4	16.1 ^a	0.007 ^a
SBP variability from hour 1 to hour 24, mmHg	18.2 ± 6.7	20.3 ± 6.1	16.0 ± 5.1	19.0 ± 6.7	16.5 ± 8.6	19.4 ± 6.4	18.4 ± 6.2	14.6 ^a	0.012 ^a

Note: Data are median (interquartile interval) or mean ± standard deviation.

Abbreviations: APN, advanced practice nurse; BP, blood pressure; CT, computed tomography; SBP, systolic blood pressure.

^a H statistic with 5 degrees of freedom and p Values from Kruskal-Wallis test.

^b χ^2 statistic with 5 degrees of freedom and p Values from Pearson χ^2 test.

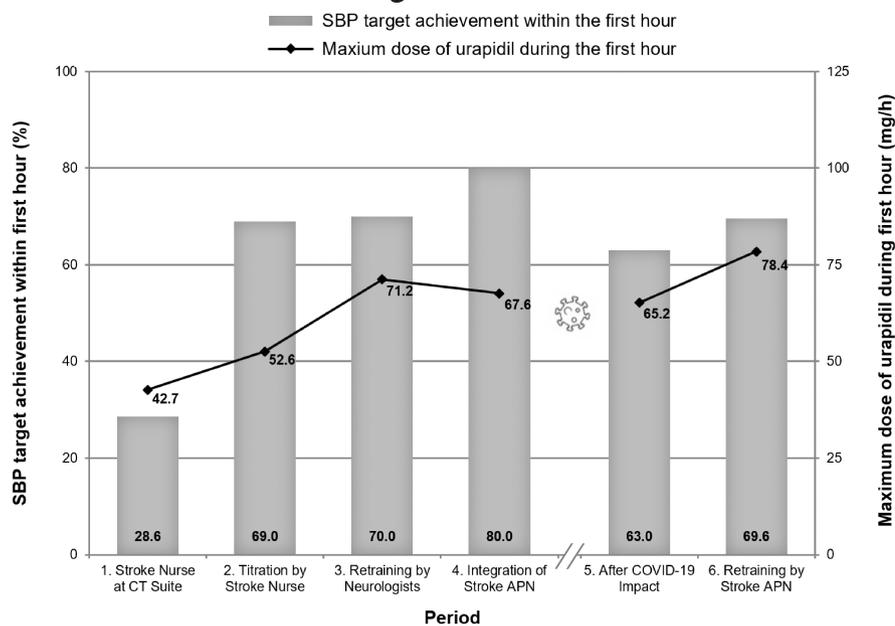


FIGURE 2 Systolic blood pressure target achievement within the first hour and maximum dose of urapidil administered during the first hour based on the different study periods. A broken X-axis slash mark indicates the 6-month period during which no patients were included due to changes in the acute management of patients caused by the COVID-19 pandemic. APN, advance practice nurse; CT, computed tomography; SBP, systolic blood pressure.

ICH, including normalisation of coagulation in patients under anticoagulant treatment and, in certain cases, neurosurgical intervention (Greenberg et al., 2022; Ma et al., 2023; Parry-Jones et al., 2019). Unlike these other treatments, from which only a minority of patients currently benefit, elevated BP is common in patients with acute ICH, necessitating BP reduction for the majority of patients (Qureshi et al., 2007).

Because up to a quarter of patients experience substantial hematoma expansion within the first hour after computed tomography scan acquisition, it is probable that a delay in achieving the SBP target may mitigate beneficial effects of BP reduction on outcomes (Brott et al., 1997; Carcel et al., 2016; Li et al., 2023). However, prior clinical trials have illuminated the challenges associated with reaching an intensive SBP target within the first hour in acute ICH patients (Anderson et al., 2013; Ma et al., 2023; Qureshi et al., 2016). The findings of our study underscore the critical role of nursing care and protocol optimization in the management of BP in acute ICH patients. The improvements made in nursing care across successive study periods show the feasibility of achieving rapid, intensive and sustained BP control which has the potential to mitigate hematoma expansion and enhance clinical outcomes in acute ICH patients.

The initial change in our institutional acute ICH BP protocol, which involved the initiation of antihypertensive treatment by a stroke nurse at the computed tomography suite (Period 1), represented a significant departure from the traditional approach, where antihypertensive treatment was initiated only after admission to the Stroke Unit (Sanjuan Menendez et al., 2019). This change allowed for the initiation of treatment at the earliest point in the patient's care pathway. The subsequent transition to stroke nurses taking responsibility for titrating antihypertensive treatment (Period 2) was associated with a dramatic reduction in the time to achieve the SBP target and, consequently, a notable increase in the proportion of patients reaching the target within the first hour. Thus, empowering

stroke nurses to manage BP in a more independent and proactive manner was a pivotal step in expediting BP control.

The integration of a stroke advanced practice nurse into the care team during Period 4 was a pivotal development. Although 24-h mean SBP values were stable across the study periods, this integration led to a statistically significant reduction in SBP variability. Higher SBP variability during the initial hours of acute ICH is a powerful determinant of neurological deterioration and poor outcome (Manning et al., 2014; Rodriguez-Luna et al., 2013; Tanaka et al., 2014). Thus, close BP monitoring and avoiding high SBP variability controlling BP fluctuations represent key elements in the management of BP in patients with acute ICH (Andalib et al., 2020; Greenberg et al., 2022). The expertise, complex real-time decision-making and clinical competencies of the stroke advanced practice nurse in caring for acute ICH patients likely played a crucial role in achieving a significant reduction in SBP variability in the present study. Their ability to provide guidance, monitor BP trends and adjust antihypertensive treatment strategies in real-time contributed to more stable BP control.

However, the study revealed a notable interruption in the trajectory of improvement coinciding with the impact of the COVID-19 pandemic (Period 5). The challenges posed by the pandemic, including changes in patient flow and care pathways, disrupted the gains made in BP control and increased the SBP variability compared to previous period, despite our adaptation of the approach by progressively reintroducing the practice of directly admitting patients from the computed tomography suite to the Stroke Unit after a 6-month interruption (period not included in the present study). This interruption serves as a stark reminder of the vulnerability of healthcare systems to external events and the importance of adaptability in clinical practice.

Our study also suggests that ongoing education and training are essential components of sustaining protocol improvements. While in Period 3, characterised by retraining of stroke nurses

by stroke neurologists, the continued emphasis on achieving the SBP target within the first hour was successful, the retraining of the stroke nurses by the advanced practice nurse in Period 6 consolidated the gains on rapid and intensive BP reduction made before the pandemic. Further, the reduction in the time from computed tomography scan to antihypertensive treatment initiation and the increased maximum doses of antihypertensive agents administered during the first hour, which align with our goal of achieving rapid and intensive BP reduction, reflect the increased confidence of stroke nurses in initiating and titrating antihypertensive treatment after retraining by the stroke advanced practice nurse.

The outcomes of the study demonstrate the pivotal role of nurse-led interventions and protocol optimization in rapidly and effectively managing BP among acute ICH patients. This highlights the potential benefits of integrating specialised nursing roles and empowering nurses in the acute care pathway. The disruptions observed during the COVID-19 period stress the importance of health-care system adaptability. Moreover, the sustained improvements achieved through continual education and training underscore the significance of ongoing professional development for nursing staff. Ultimately, these insights emphasise the value of nurse-centred approaches and adaptable protocols in optimising patient care strategies for acute ICH management.

The strengths of this study include a six-year duration, facilitating a long-term assessment of changes in nursing care, a real-world clinical setting that includes severe patients and well-established high-frequency BP monitoring. The study has some limitations, however. Firstly, despite the prospective data collection from consecutive patients, the study's design was retrospective. This led to the exclusion of patients with missing BP monitoring recordings, although minority. Second, the study was single-centre in nature. Prospective, multicentre studies are warranted to further validate the effectiveness of such protocol-driven approaches and to assess their generalizability across diverse healthcare settings. Third, the sample size of 200 patients, derived from those meeting inclusion and exclusion criteria over the 6-year study period, was not determined through a power analysis, thus warranting caution in generalising the findings. Finally, we were unable to conduct a comparison of BP control before and after the implementation of stroke nurse involvement at the computed tomography suite (P1, baseline period) due to insufficient quality data available for the period before this intervention.

5 | CONCLUSIONS

The present study indicates that changes in nursing care, characterised by a progressive shift towards nurses taking the lead in BP management, and continuous education, coupled with the implementation of a comprehensive BP management protocol, can significantly enhance the time metrics and BP outcomes in

acute ICH patients. These findings underscore the importance of a coordinated and evolving approach to BP management, with a focus on rapid, intensive and sustained control ultimately improving the care of ICH patients. This highlights the potential benefits of integrating specialised nursing roles, empowering nurses within the acute care pathway, and continually updating protocols. Further research is needed to assess the impact of these interventions on hematoma expansion and clinical and functional outcomes in acute ICH patients while continually refining the management strategies for this challenging condition.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

FUNDING INFORMATION

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

None.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request, subject to approval by the corresponding research ethics committees. Figshare (<https://figshare.com/>), Protocol number: 24624966, Link to the registration site: dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.24624966.

ETHICS STATEMENT

Study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Vall d'Herbon Research Institute. Reference: PR(AG)426/2022.

ORCID

Olalla Pancorbo  <https://orcid.org/0000-0003-3240-4862>

Estela Sanjuan  <https://orcid.org/0000-0001-6333-0785>

Renato Simonetti  <https://orcid.org/0009-0007-1480-6610>

Marta Olivé-Gadea  <https://orcid.org/0000-0003-4637-1598>

Álvaro García-Tornel  <https://orcid.org/0000-0003-3633-3002>

Noelia Rodríguez-Villatoro  <https://orcid.org/0000-0002-8833-4720>

[org/0000-0002-8833-4720](https://orcid.org/0000-0002-8833-4720)

Marián Muchada  <https://orcid.org/0000-0002-9876-285X>

Marta Rubiera  <https://orcid.org/0000-0001-8100-9477>

José Álvarez-Sabin  <https://orcid.org/0000-0002-8054-9209>

David Rodríguez-Luna  <https://orcid.org/0000-0001-8053-4536>

REFERENCES

- Andalib, S., Lattanzi, S., Di Napoli, M., Petersen, A., Biller, J., Kulik, T., Macri, E., Girotra, T., Torbey, M. T., & Divani, A. A. (2020). Blood pressure variability: A new predicting factor for clinical outcomes of intracerebral hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 29(12), 105340. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105340>

- Anderson, C. S., Heeley, E., Huang, Y., Wang, J., Stapf, C., Delcourt, C., Lindley, R., Robinson, T., Lavados, P., Neal, B., Hata, J., Arima, H., Parsons, M., Li, Y., Wang, J., Heritier, S., Li, Q., Woodward, M., Simes, R. J., ... Investigators, I. (2013). Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *The New England Journal of Medicine*, 368(25), 2355–2365. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214609>
- Brott, T., Broderick, J., Kothari, R., Barsan, W., Tomsick, T., Sauerbeck, L., Spilker, J., Dulcner, J., & Khoury, J. (1997). Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 28(1), 1–5. <https://doi.org/10.1161/01.str.28.1.1>
- Carcel, C., Wang, X., Sato, S., Stapf, C., Sandset, E. C., Delcourt, C., Arima, H., Robinson, T., Lavados, P., Chalmers, J., Anderson, C. S., & Investigators*, I. (2016). Degree and timing of intensive blood pressure lowering on hematoma growth in intracerebral hemorrhage: Intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage Trial-2 Results. *Stroke*, 47(6), 1651–1653. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013326>
- Cordonnier, C., Demchuk, A., Ziai, W., & Anderson, C. S. (2018). Intracerebral haemorrhage: Current approaches to acute management. *Lancet*, 392(10154), 1257–1268. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31878-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31878-6)
- Fujii, Y., Tanaka, R., Takeuchi, S., Koike, T., Minakawa, T., & Sasaki, O. (1994). Hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, 80(1), 51–57. <https://doi.org/10.3171/jns.1994.80.1.0051>
- Greenberg, S. M., Ziai, W. C., Cordonnier, C., Dowlathshahi, D., Francis, B., Goldstein, J. N., Hemphill, J. C., 3rd, Johnson, R., Keigher, K. M., Mack, W. J., Mocco, J., Newton, E. J., Ruff, I. M., Sansing, L. H., Schulman, S., Selim, M. H., Sheth, K. N., Sprigg, N., Sunnerhagen, K. S., & American Heart Association/American Stroke Association. (2022). 2022 guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 53(7), e282–e361. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000407>
- Hemphill, J. C., III, Greenberg, S. M., Anderson, C. S., Becker, K., Bendok, B. R., Cushman, M., Fung, G. L., Goldstein, J. N., Macdonald, R. L., Mitchell, P. H., Scott, P. A., Selim, M. H., Woo, D., American Heart Association Stroke, & C., Council on, C., Stroke, N., & Council on Clinical, C. (2015). Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 46(7), 2032–2060. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000069>
- Li, Q., Morotti, A., Warren, A., Qureshi, A. I., Dowlathshahi, D., Falcone, G., Sheth, K. N., Shoamanesh, A., Murthy, S. B., Viswanathan, A., & Goldstein, J. N. (2023). Intensive blood pressure reduction is associated with reduced hematoma growth in fast bleeding intracerebral hemorrhage a secondary analysis of the ATACH-2 randomized clinical trial. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/10.1002/ana.26795>
- Ma, L., Hu, X., Song, L., Chen, X., Ouyang, M., Billot, L., Li, Q., Malavera, A., Li, X., Munoz-Venturelli, P., de Silva, A., Thang, N. H., Wahab, K. W., Pandian, J. D., Wasay, M., Pontes-Neto, O. M., Abanto, C., Arauz, A., Shi, H., ... Investigators, I. (2023). The third intensive care bundle with blood pressure reduction in acute cerebral Haemorrhage trial (INTERACT3): An international, stepped wedge cluster randomised controlled trial. *Lancet*, 402, 27–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00806-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00806-1)
- Manning, L., Hirakawa, Y., Arima, H., Wang, X., Chalmers, J., Wang, J., Lindley, R., Heeley, E., Delcourt, C., Neal, B., Lavados, P., Davis, S. M., Tzourio, C., Huang, Y., Stapf, C., Woodward, M., Rothwell, P. M., Robinson, T. G., Anderson, C. S., & investigators, I. (2014). Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: A post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. *Lancet Neurology*, 13(4), 364–373. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70018-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70018-3)
- Pancorbo, O., & Rodriguez-Luna, D. (2018). Blood pressure lowering in acute intracerebral hemorrhage. *Aging (Albany NY)*, 10(11), 3056–3057. <https://doi.org/10.18632/aging.101637>
- Parati, G. (2005). Blood pressure variability: Its measurement and significance in hypertension. *Journal of Hypertension. Supplement*, 23(1), S19–S25. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000165624.79933.d3>
- Parry-Jones, A. R., Sammut-Powell, C., Paroutoglou, K., Birlson, E., Rowland, J., Lee, S., Cecchini, L., Massyn, M., Emsley, R., Bray, B., & Patel, H. (2019). An intracerebral hemorrhage care bundle is associated with lower case fatality. *Annals of Neurology*, 86(4), 495–503. <https://doi.org/10.1002/ana.25546>
- Qureshi, A. I., Ezzeddine, M. A., Nasar, A., Suri, M. F., Kirmani, J. F., Hussein, H. M., Divani, A. A., & Reddi, A. S. (2007). Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *The American Journal of Emergency Medicine*, 25(1), 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2006.07.008>
- Qureshi, A. I., Palesch, Y. Y., Barsan, W. G., Hanley, D. F., Hsu, C. Y., Martin, R. L., Moy, C. S., Silbergleit, R., Steiner, T., Suarez, J. I., Toyoda, K., Wang, Y., Yamamoto, H., Yoon, B. W., Investigators, A.-T., & the Neurological Emergency Treatment Trials, N. (2016). Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *The New England Journal of Medicine*, 375(11), 1033–1043. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603460>
- Rodriguez-Luna, D., Pineiro, S., Rubiera, M., Ribo, M., Coscojuela, P., Pagola, J., Flores, A., Muchada, M., Ibarra, B., Meler, P., Sanjuan, E., Hernandez-Guillamon, M., Alvarez-Sabin, J., Montaner, J., & Molina, C. A. (2013). Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *European Journal of Neurology*, 20(9), 1277–1283. <https://doi.org/10.1111/ene.12180>
- Sanjuan Menendez, E., Giron Esplot, P., Calleja Macho, L., Rodriguez-Samaniego, M. T., Santana Roman, K. E., & Rubiera Del Fueyo, M. (2019). Implementation of a protocol for direct stroke patient transfer and mobilization of a stroke team to reduce times to reperfusion. *Emergencias*, 31(6), 385–390.
- Steiner, T., Al-Shahi Salman, R., Beer, R., Christensen, H., Cordonnier, C., Csiba, L., Forsting, M., Harnof, S., Klijn, C. J., Krieger, D., Mendelow, A. D., Molina, C., Montaner, J., Overgaard, K., Petersson, J., Roine, R. O., Schmutzhard, E., Schwerdtfeger, K., Stapf, C., ... European Stroke, O. (2014). European Stroke organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *International Journal of Stroke*, 9(7), 840–855. <https://doi.org/10.1111/ijs.12309>
- Tanaka, E., Koga, M., Kobayashi, J., Kario, K., Kamiyama, K., Furui, E., Shiokawa, Y., Hasegawa, Y., Okuda, S., Todo, K., Kimura, K., Okada, Y., Okata, T., Arihiro, S., Sato, S., Yamagami, H., Nagatsuka, K., Minematsu, K., & Toyoda, K. (2014). Blood pressure variability on antihypertensive therapy in acute intracerebral hemorrhage: The Stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement-intracerebral hemorrhage study. *Stroke*, 45(8), 2275–2279. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005420>
- van Asch, C. J., Luitse, M. J., Rinkel, G. J., van der Tweel, I., Algra, A., & Klijn, C. J. (2010). Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurology*, 9(2), 167–176. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70340-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70340-0)
- von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gotsche, P. C., Vandenbroucke, J. P., & Initiative, S. (2007). The strengthening

the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Lancet*, 370(9596), 1453–1457. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61602-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61602-X)

Willmot, M., Leonardi-Bee, J., & Bath, P. M. (2004). High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: A systematic review. *Hypertension*, 43(1), 18–24. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000105052.65787.35>

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Pancorbo, O., Sanjuan, E., Rodríguez-Samaniego, M. T., Miñarro, O., Simonetti, R., Olivé-Gadea, M., García-Tornel, Á., Rodríguez-Villatoro, N., Muchada, M., Rubiera, M., Álvarez-Sabin, J., Molina, C. A., & Rodríguez-Luna, D. (2024). Enhancing blood pressure management protocol implementation in patients with acute intracerebral haemorrhage through a nursing-led approach: A retrospective cohort study. *Journal of Clinical Nursing*, 00, 1–11. <https://doi.org/10.1111/jocn.17080>

5.3. Effects of Achieving Rapid, Intensive, and Sustained Blood Pressure Reduction in Intracerebral Hemorrhage Expansion and Functional Outcome

Effects of Achieving Rapid, Intensive, and Sustained Blood Pressure Reduction in Intracerebral Hemorrhage Expansion and Functional Outcome

David Rodriguez-Luna, MD, PhD, Olalla Pancorbo, RN, MSc, Laura Llull, MD, PhD, Yolanda Silva, MD, PhD, Luis Prats-Sanchez, MD, PhD, Marián Muchada, MD, PhD, Salvatore Rudilosso, MD, PhD, Mikel Terceño, MD, PhD, Anna Ramos-Pachón, MD, Mar Hernandez Guillamon, PhD, Pilar Coscojuela, MD, Jordi Blasco, MD, Santiago Perez-Hoyos, BSc, PhD, Angel Chamorro, MD, PhD, and Carlos A. Molina, MD, PhD, for the RAINS Study Group

Correspondence

Prof. Rodriguez-Luna
david.rodriguez@vallhebron.cat

Neurology® 2024;102:e209244. doi:10.1212/WNL.000000000209244

Abstract

Background and Objectives

The time taken to achieve blood pressure (BP) control could be pivotal in the benefits of reducing BP in acute intracerebral hemorrhage (ICH). We aimed to assess the relationship between the rapid achievement and sustained maintenance of an intensive systolic BP (SBP) target with radiologic, clinical, and functional outcomes.

Methods

Rapid, Intensive, and Sustained BP lowering in Acute ICH (RAINS) was a multicenter, prospective, observational cohort study of adult patients with ICH <6 hours and SBP \geq 150 mm Hg at 4 Comprehensive Stroke Centers during a 4.5-year period. Patients underwent baseline and 24-hour CT scans and 24-hour noninvasive BP monitoring. BP was managed under a rapid (target achievement \leq 60 minutes), intensive (target SBP <140 mm Hg), and sustained (target stability for 24 hours) BP protocol. SBP target achievement \leq 60 minutes and 24-hour SBP variability were recorded. Outcomes included hematoma expansion (>6 mL or >33%) at 24 hours (primary outcome), early neurologic deterioration (END, 24-hour increase in NIH Stroke Scale score \geq 4), and 90-day ordinal modified Rankin scale (mRS) score. Analyses were adjusted by age, sex, anticoagulation, onset-to-imaging time, ICH volume, and intraventricular extension.

Results

We included 312 patients (mean age 70.2 ± 13.3 years, 202 [64.7%] male). Hematoma expansion occurred in 70/274 (25.6%) patients, END in 58/291 (19.9%), and the median 90-day mRS score was 4 (interquartile range, 2–5). SBP target achievement \leq 60 minutes (178/312 [57.1%]) associated with a lower risk of hematoma expansion (adjusted odds ratio [aOR] 0.43, 95% confidence interval [CI] 0.23–0.77), lower END rate (aOR 0.43, 95% CI 0.23–0.80), and lower 90-day mRS scores (aOR 0.48, 95% CI 0.32–0.74). The mean 24-hour SBP variability was 21.0 ± 7.6 mm Hg. Higher 24-hour SBP variability was not related to expansion (aOR 0.99, 95% CI 0.95–1.04) but associated with higher END rate (aOR 1.15, 95% CI 1.09–1.21) and 90-day mRS scores (aOR 1.06, 95% CI 1.04–1.10).

Discussion

Among patients with acute ICH, achieving an intensive SBP target within 60 minutes was associated with lower hematoma expansion risk. Rapid SBP reduction and stable sustention within 24 hours were related to improved clinical and functional outcomes. These findings warrant the design of randomized clinical trials examining the impact of effectively achieving rapid, intensive, and sustained BP control on hematoma expansion.

From the Department of Neurology (D.R.-L., M.M., C.A.M.), Vall d'Hebron University Hospital; Stroke Research Group (D.R.-L., O.P., M.M., C.A.M.), Vall d'Hebron Research Institute; Department of Medicine (D.R.-L., O.P.), Autonomous University of Barcelona; Department of Neuroscience (L.L., S.R., A.C.), Comprehensive Stroke Center, Hospital Clinic, Barcelona; Department of Neurology (Y.S., M.T.), Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona; Department of Neurology (L.P.-S., A.R.-P.), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Neurovascular Research Group (M.H.G.), Vall d'Hebron Research Institute; Department of Neuroradiology (P.C.), Vall d'Hebron University Hospital; Department of Interventional Neuroradiology (J.B.), CDI, Hospital Clinic; and Statistics and Bioinformatics Unit (S.P.-H.), Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain.

Go to [Neurology.org/N](https://www.neurology.org/N) for full disclosures. Funding information and disclosures deemed relevant by the authors, if any, are provided at the end of the article.

The RAINS coinvestigators are listed in Appendix 2 in the supplemental content.

MORE ONLINE

Class of Evidence

Criteria for rating therapeutic and diagnostic studies

[NPub.org/coe](https://www.npub.org/coe)

Glossary

aOR = adjusted odds ratio; **BP** = blood pressure; **CI** = confidence interval; **GCS** = Glasgow coma scale; **ICC** = intraclass correlation coefficient; **ICH** = intracerebral hemorrhage; **mRS** = modified Rankin scale; **NIHSS** = NIH Stroke Scale; **SBP** = systolic BP.

Classification of Evidence

This study provides Class III evidence that in adults with spontaneous ICH and initial SBP ≥ 150 mm Hg, lowering SBP to < 140 mm Hg within the first hour and maintaining this for 24 hours is associated with decreased hematoma expansion.

Introduction

Elevated blood pressure (BP) is common in patients with acute intracerebral hemorrhage (ICH) and is associated with a higher risk of hematoma expansion and poor outcomes.¹⁻³ The third Intensive Care Bundle with Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial (INTERACT3) demonstrated that intensive lowering of BP (systolic BP [SBP] target of < 140 mm Hg) as part of a care bundle protocol leads to improved functional outcome in patients with acute ICH.⁴ The benefit of reducing high BP in patients with acute ICH is believed to be primarily driven by the attenuation of hematoma expansion, which is a robust determinant of poor outcome that mainly occurs within the first 6 hours of symptom onset.⁴⁻⁷ However, previous randomized clinical trials have not shown a significant impact of intensive BP-lowering treatment on hematoma expansion, probably because these trials were not specifically designed to evaluate expansion.⁸⁻¹¹

A post hoc analysis of the second Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial (INTERACT2) suggested that patients who achieve an SBP target of < 140 mm Hg within the first hour of starting antihypertensive treatment would have the least amount of hematoma expansion.¹² In addition, a higher SBP variability during the acute phase of ICH has been linked to worse outcomes.^{3,13,14} We hypothesized that patients with acute ICH who rapidly achieve and sustain stable an intensive SBP target would experience lower hematoma expansion and improved outcomes.

The main objective of this study was to assess the relationship between the time taken to achieve an intensive SBP target and the expansion of the hematoma in patients with acute ICH. In addition, we aimed to examine the associations of the time required to achieve an intensive SBP target with clinical and functional outcomes and of maintaining it stable within 24 hours with hematoma expansion and clinical and functional outcomes. The primary research question was whether there exists a relationship between lowering SBP to < 140 mm Hg within the first hour and maintaining this for 24 hours and hematoma expansion in adults with spontaneous ICH and initial SBP ≥ 150 mm Hg.

Methods

Rapid, Intensive, and Sustained BP lowering in Acute ICH (RAINS) was a multicenter, prospective, observational cohort study conducted at 4 Comprehensive Stroke Centers in Catalonia, Spain, during a period of 4.5 years (from January 1, 2018, to June 30, 2022).

Routine Clinical Care

Patients were treated at the 4 Comprehensive Stroke Centers following the guidelines for the management of spontaneous ICH published then.^{15,16} As part of routine clinical care, patients admitted with acute ICH underwent a close non-invasive automated BP monitoring and were managed according to a rapid, intensive, and sustained BP protocol during the first 24 hours of admission, preferably at the stroke unit. Antihypertensive treatment was initiated when SBP was ≥ 150 mm Hg with the aim of achieving an SBP target of < 140 mm Hg (intensive) within 60 minutes of starting treatment (rapid) and maintaining this level stable until the 24-hour CT scan (sustained).^{15,16} To ensure the effectiveness of rapid BP reduction and minimize high SBP variability, the protocol involved administering antihypertensive agents as a single IV bolus followed by continuous IV infusion, preferably at CT suite, while avoiding the use of intermittent boluses. Two antihypertensive agents were recommended: urapidil as the first-line agent and labetalol as the second-line drug.

BP was recorded with an automated electronic device while the patient was in a supine position. Measurements were taken every 5 minutes during the first 15 minutes after the initiation of antihypertensive treatment, every 15 minutes until the first hour, every 30 minutes from hour 1 to 6, and every 60 minutes from 6 hours until the 24-hour CT scan. If significant changes in BP were observed, more frequent measurements were recorded.

Antihypertensive treatment was titrated to achieve an SBP target of < 140 mm Hg. If the SBP was not reduced to < 140 mm Hg in the subsequent BP measurement according to the predefined monitoring schedule, the infusion dose of the antihypertensive was increased. If the SBP dropped below 110 mm Hg or if the patient developed symptoms of

hypotension, the antihypertensive agent was discontinued, and IV fluids were considered. Once the target SBP was reached, the infusion rate was adjusted to maintain SBP in the specified range.

Brain CT scans were performed at baseline and at 24 (−2/+6) hours according to standard techniques. Baseline and follow-up noncontrast CT scans, and CT angiography, magnetic resonance imaging, and digital subtraction angiography if performed, were reviewed by a neuroradiologist at each Comprehensive Stroke Center to rule out secondary causes of ICH.

Inclusion and Exclusion Criteria

The inclusion criteria for participation in this study consisted of adult (aged 18 years or older) patients with spontaneous ICH, scanned within 6 hours of symptom onset, and presenting with SBP \geq 150 mm Hg on hospital admission. Patients were excluded if there was a visualized structural cause for the ICH, if they were in a deep coma (defined as a score of 3–5 on the Glasgow coma scale [GCS]), if immediate neurosurgical intervention was planned, if limitation or withdrawal of care decisions had been established before inclusion, or if rapid BP lowering was deemed contraindicated at the investigator's discretion.

Standard Protocol Approvals, Registrations, and Patient Consents

The study received approval from the ethics committees of the 4 participating centers as an observational study (PR[AG] 269/2017). The study was not registered because of its observational nature. Written informed consent was obtained from each patient or their legal surrogate for inclusion in this prospective data collection study. The report of this study follows the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) reporting guidelines.¹⁷

Data Collection

Data were deidentified before being entered by the responsible investigators into an electronic case report form hosted on Research Electronic Data Capture (REDCap).¹⁸ At enrollment, demographic data, medical history, clinical presentation, neurologic status, and routine laboratory tests were recorded. The onset of ICH was defined as the time of first symptoms or signs of neurologic deficits or the time the patient was last known to be intact. Neurologic status was assessed using the NIH Stroke Scale (NIHSS). Patients were followed up in person at 24 (−2/+6) hours and either in person or by telephone contact at 90 (\pm 7) days by a local qualified stroke neurologist at each site who was masked to BP monitoring values and to the occurrence of hematoma expansion. Clinical outcome was evaluated using the NIHSS at 24 hours and functional outcome using the structured modified Rankin Scale (mRS) at 90 days.

The time of the first SBP determination below 140 mm Hg after initiating antihypertensive treatment, the timing and

value of the other BP determinations, the administered antihypertensive agent, and the maximum rate of antihypertensive infusion were documented. Other treatments administered and the location of patient admission were also recorded. Twenty-four-hour BP monitoring explanatory variables included the achievement of the SBP target within 60 minutes, mean SBP, and SBP variability. SBP variability was defined as the SD of the mean SBP.^{3,19}

Neuroimaging Analysis

An experienced neuroradiologist (J.B.), masked to clinical data, centrally measured ICH volumes at both baseline and follow-up CT scans using semiautomatic Hounsfield-unit, threshold-based, and computerized planimetry software (3D Slicer)²⁰ and assessed the location of the ICH and the presence of intraventricular and/or subarachnoid extension. To evaluate the interrater reliability of ICH volumetric analysis, a different experienced investigator (D.R.-L.) independently assessed ICH volumes from 50 randomly selected CT scans.

Outcomes

The primary outcome was hematoma expansion on the follow-up CT, defined as either an absolute increase in ICH volume greater than 6 mL or a relative enlargement of more than 33% compared with the baseline CT.^{21–23} Secondary outcomes included early neurologic deterioration (an increase of 4 or more points in the NIHSS score or death at 24 hours), the ordinal score on the mRS at 90 days (shift across all categories), independent ambulation (a score of 0–3 on the mRS) at 90 days, and functional independence (a score of 0–2 on the mRS) at 90 days.

Patients who underwent surgical hematoma evacuation within the first 24 hours were not considered in the analyses of hematoma expansion and early neurologic deterioration. This is because hematoma evacuation, coupled with the requirement for endotracheal intubation, hinders the evaluation of hematoma expansion and early neurologic deterioration. Conversely, patients with a baseline mRS score of \geq 4 were excluded from the independent ambulation analysis because independent ambulation is characterized by an mRS score of $<$ 4. Similarly, patients with a baseline mRS score of \geq 3 were excluded from the functional independence analysis because functional independence is indicated by an mRS score of $<$ 3.

Statistical Analysis

We estimated that a sample of 299 patients would provide at least 85% statistical power to detect differences for 2 independent samples. Our sample size calculation assumptions were based on data from a prospectively maintained database comprising patients with acute ICH at one of the Comprehensive Stroke Centers as follows: the proportion of hematoma expansion would be 32% in patients achieving the SBP target beyond 60 minutes and 14% in patients achieving the SBP target within 60 minutes, with an overall rate of 25%. In addition, we accounted a loss to follow-up of 15% for 24-hour CT scans, a type I error rate of 5%, and a 2-sided significance test.

Table 1 Antihypertensive Treatment, Time Metrics, and Other Treatments During the First 24 Hours

	All patients (N = 312)
IV antihypertensive treatment, n (%)	312 (100.0)
Antihypertensive treatment initiated at CT suite, n (%)	176 (56.4)
BP-lowering treatment initiation time metrics, min	
Onset-to-bolus time, median (IQR)	130 (88–206)
Admission-to-bolus time, median (IQR)	21 (15–37)
CT-to-bolus time, median (IQR)	10 (4–18)
BP-lowering treatment mode	
Bolus followed by continuous infusion, n (%)	260 (83.3)
Bolus only, n (%)	52 (16.7)
Antihypertensive agent	
Urapidil, n (%)	247 (79.2)
Labetalol, n (%)	13 (4.2)
Urapidil and labetalol, n (%)	44 (14.1)
Urapidil, labetalol, and another agent, n (%)	8 (2.6)
Maximum rate of antihypertensive infusion, mg/h	
Urapidil, median (IQR)	71 (25–129)
Labetalol, median (IQR)	25 (20–30)
BP-target achievement time metrics, min	
Onset-to-target time, median (IQR)	225 (150–330)
Admission-to-target time, median (IQR)	86 (60–153)
CT-to-target time, median (IQR)	66 (43–130)
Bolus-to-target time, median (IQR)	60 (30–115)
Other treatments	
Anticoagulation reversal, n (%)	48 (15.4)
Intubation, n (%)	28 (9.0)
Neurosurgical intervention, n (%)	21 (6.7)
Decision to withdraw active treatment and care, n (%)	21 (6.7)
Patient admission location	
Stroke unit, n (%)	247 (79.2)
Intensive care unit, n (%)	46 (14.7)
Emergency department, n (%)	19 (6.1)

Abbreviations: BP = blood pressure; IQR = interquartile range.

Statistical analysis was performed using R 3.6.2 statistical software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Continuous variables were assessed for normality by the Shapiro-Wilk test. Categorical variables were reported

as absolute values (%) and continuous variables as mean values \pm SD or medians (interquartile intervals). An estimate of interrater reliability for ICH volumetric analysis was calculated using a two-way random-effects ANOVA and expressed as intraclass correlation coefficient (ICC).²⁴ Statistical significance for intergroup differences was assessed by Pearson χ^2 tests for categorical variables and by Student *t* or Mann-Whitney *U* tests for continuous variables. Univariate and multiple logistic and ordinal regression analyses were conducted to examine the associations of 24-hour BP monitoring explanatory variables with primary and secondary outcomes. The multiple regression analyses were adjusted by age, sex, anticoagulation, onset-to-imaging time, ICH volume, and intraventricular extension at baseline.^{25,26} Specifically, models were not adjusted by known baseline ICH severity variables such as NIHSS and GCS scores because models including variables such as ICH volume and clinical severity variables are unstable due to multicollinearity among the variables. The results of the multiple regression analyses are presented as adjusted odds ratios (aORs) and 95% CIs. The assumption of proportional odds was checked in ordinal regression analyses to assess whether there was a consistent effect across all mRS categories. Kaplan–Meier analysis with the log-rank test was used to compare the time to achieving the SBP target within 60 minutes and within 6 hours of antihypertensive treatment initiation between patients who experienced hematoma expansion or early neurologic deterioration. Post hoc sensitivity analyses were conducted to check the consistency of the primary findings stratifying patients based on various baseline variables that showed significant associations with the primary outcome. These variables included onset-to-imaging time \leq 60 minutes, NIHSS score stratified by its interquartile interval, ICH volume stratified by its interquartile interval, and lobar ICH location. A 2-sided *p* value of <0.05 was considered significant for all tests.

Data Availability

Anonymized data not published within this article will be made available by request from any qualified investigator, subject to approval by the corresponding research ethics committees.

Results

Study Population

A total of 312 patients (mean age 70.2 ± 13.3 years, 202 [64.7%] male) were included at 4 Comprehensive Stroke Centers, 276 (88.5%) of whom received a CT angiography on admission and before enrollment to exclude structural causes of ICH. The number of patients included per center was as follows: Vall d’Hebron University Hospital, Barcelona, Spain: 180; Hospital Clínic, Barcelona, Spain: 53; Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, Spain: 44; and Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain: 35.

Table 2 Baseline Characteristics and 24-Hour BP Monitoring Variables of the Patients Included in Hematoma Expansion Analysis Based on the Occurrence of Hematoma Expansion

	Patients included in expansion analysis (n = 274)	Hematoma expansion		p Value ^a
		Yes (n = 70)	No (n = 204)	
Baseline characteristics				
Age, mean ± SD, y	70.4 ± 13.1	75.5 ± 11.6	68.6 ± 13.1	<0.001
Male sex	176 (64.2)	42 (60.0)	134 (65.7)	0.392
History of hypertension, n (%)	210 (76.6)	55 (78.6)	155 (76.0)	0.658
Antihypertensive drug use, n (%)	184 (67.2)	51 (72.9)	133 (65.2)	0.239
Antiplatelet drug use, n (%)	56 (20.4)	14 (20.0)	42 (20.6)	0.916
Anticoagulant drug use, n (%)	42 (15.3)	15 (21.4)	27 (13.2)	0.101
GCS score, median (IQR)	15 (14–15)	15 (14–15)	15 (14–15)	0.841
NIHSS score, median (IQR)	13 (7–18)	15 (10–19)	11 (6–17)	0.001
Systolic BP, mean ± SD, mm Hg	179.3 ± 22.9	175.0 ± 21.1	175.5 ± 23.5	0.686
Diastolic BP, mean ± SD, mm Hg	93.3 ± 19.9	89.8 ± 20.4	94.5 ± 19.7	0.050
Onset-to-imaging time, median (IQR), min	118 (77–200)	98 (71–140)	128 (83–224)	0.001
ICH volume, median (IQR), mL	10.4 (5.1–25.1)	15.7 (6.4–27.8)	9.7 (4.7–23.4)	0.077
Lobar ICH location, n (%)	70 (25.5)	23 (32.9)	47 (23.0)	0.104
Intraventricular extension, n (%)	79 (28.9)	16 (23.2)	63 (30.9)	0.223
Subarachnoid extension, n (%)	44 (16.1)	15 (21.7)	29 (14.2)	0.142
24-h BP monitoring variables				
BP target within 60 min, n (%)	157 (57.3)	31 (44.3)	126 (61.8)	0.011
Mean SBP, mean ± SD, mm Hg	136.9 ± 12.5	137.8 ± 10.4	136.6 ± 13.2	0.144
SBP variability, mean ± SD, mm Hg	19.8 ± 7.0	20.5 ± 6.3	20.8 ± 7.2	0.881

Abbreviations: BP = blood pressure; GCS = Glasgow coma scale; ICH = intracerebral hemorrhage; IQR = interquartile range; NIHSS = NIH Stroke Scale; SBP = systolic blood pressure.

^ap Values determined with Pearson χ^2 , Student *t*, or Mann-Whitney *U* tests.

Baseline characteristics are summarized in eTable 1. The mean SBP was 179.1 ± 22.6 mm Hg, median onset-to-imaging time 115 (76–199) minutes, and median ICH volume 12.0 (5.4–27.9) mL. The interrater reliability for ICH volumetric analysis between the 2 raters was excellent (ICC 0.975; 95% CI 0.957–0.986) in the 50 randomly selected CT scans.

BP-Lowering Treatment and BP Outcome

BP-lowering treatment and other medical and surgical treatments during the first 24 hours are summarized in Table 1. All 312 patients received IV BP-lowering treatment, which commenced at a median time of 10 (4–18) minutes after CT scan acquisition. A total of 260 (83.3%) patients received an IV bolus of an antihypertensive agent followed by continuous infusion. Urapidil was administered to 299 (95.8%) patients, and 247 (79.2%) received urapidil as the sole antihypertensive agent.

The median time from IV bolus to SBP target was 60 (30–115) minutes, and 178 (57.1%) patients achieved the SBP target within 60 minutes of antihypertensive treatment initiation (Table 1 and eTable 1). Within the first 24 hours of BP monitoring, the mean SBP was 137.4 ± 13.1 mm Hg and the mean SBP variability 21.0 ± 7.6 mm Hg.

Hematoma Expansion

Hematoma expansion was observed in 70 (25.6%) of 274 patients included in hematoma expansion analysis (eFigure 1 and eTable 1). It was similar among patients who received only 1 antihypertensive agent during the first 24 hours of BP monitoring when compared with those who received 2 or more antihypertensive agents (61/229 [26.6%] vs 9/45 [20.0%], *p* = 0.351). Patients in whom the SBP target was achieved within 60 minutes presented a hematoma expansion rate of 19.7% (31/157), which was lower than that in patients where the SBP target was not met (33.3% [39/117], *p* = 0.011).

Table 3 Univariate and Multiple Logistic and Ordinal Regression Analyses Examining the Association of 24-Hour BP Monitoring Variables With Primary and Secondary Outcomes

	Univariate regression analyses (OR, 95% CI)			Multiple regression analyses (aOR, 95% CI) ^a		
	BP target ≤60 min	Mean SBP	SBP variability	BP target ≤60 min	Mean SBP	SBP variability
Primary outcome						
Hematoma expansion	0.49 (0.28–0.85)	1.01 (0.99–1.03)	0.99 (0.95–1.03)	0.43 (0.23–0.77)	1.01 (0.99–1.04)	0.99 (0.95–1.04)
Secondary outcomes						
Early neurologic deterioration	0.48 (0.26–0.85)	1.03 (1.01–1.05)	1.14 (1.09–1.20)	0.43 (0.23–0.80)	1.05 (1.02–1.07)	1.15 (1.09–1.21)
mRS score at 90 d	0.69 (0.46–1.03)	1.01 (0.99–1.02)	1.05 (1.03–1.08)	0.48 (0.32–0.74)	1.02 (1.01–1.04)	1.06 (1.04–1.10)
Independent ambulation at 90 d	1.28 (0.81–2.03)	0.98 (0.97–1.00)	0.95 (0.92–0.98)	2.04 (1.16–3.67)	0.97 (0.94–0.99)	0.93 (0.90–0.97)
Functional independence at 90 d	1.04 (0.63–1.73)	0.99 (0.97–1.01)	0.96 (0.93–0.99)	1.54 (0.86–2.78)	0.98 (0.96–1.00)	0.96 (0.92–0.99)

Abbreviations: aOR = adjusted odds ratio; BP = blood pressure; CI = confidence interval; mRS = modified Rankin scale; OR = odds ratio; SBP = systolic blood pressure.

^a Adjusted by age, sex, anticoagulation, onset-to-imaging time, intracerebral hemorrhage volume, and intraventricular extension at baseline.

Conversely, mean SBP and SBP variability values during 24-hour BP monitoring were similar among patients who experienced hematoma expansion and those who did not (Table 2). The association of the achievement of SBP target within 60 minutes and lower rate of hematoma expansion remained statistically significant in multiple logistic regression analyses (aOR 0.43, 95% CI 0.23–0.77; Table 3) and was consistent across various sensitivity analyses (eTable 2). Furthermore, in survival analysis with bolus-to-target time, patients who experienced hematoma expansion had a significantly lower probability of achieving BP control within 60 minutes ($p = 0.033$, Figure 1A). Conversely, there were no significant differences in the curves of hematoma expansion when analyzing bolus-to-target time within 6 hours ($p = 0.210$, Figure 1B).

Clinical Outcome

Among the 291 patients included in early neurologic deterioration analysis (eFigure 1), early neurologic deterioration occurred in 58 (19.9%) patients, while 78 (26.8%) presented an SBP drop below 110 mm Hg during close automated BP monitoring. While a drop in SBP below 110 mm Hg was not found to be associated with the occurrence of early neurologic deterioration (15 [19.2%] vs 43 [20.2%], $p = 0.856$), achieving SBP target within 60 minutes associated with a lower rate of early neurologic deterioration in multiple logistic regression analyses (aOR 0.43, 95% CI 0.23–0.80; Table 3). In addition, patients who experienced early neurologic deterioration demonstrated a significantly lower probability of BP control within both 60 minutes ($p = 0.019$, Figure 1C) and 6 hours ($p = 0.010$, Figure 1D) in survival analyses considering bolus-to-target time. Moreover, during the 24-hour BP monitoring period, lower mean SBP and SBP variability were independently associated with a lower rate of early neurologic deterioration (Table 3). These findings were consistent throughout the sensitivity analyses (eTable 2).

Functional Outcome

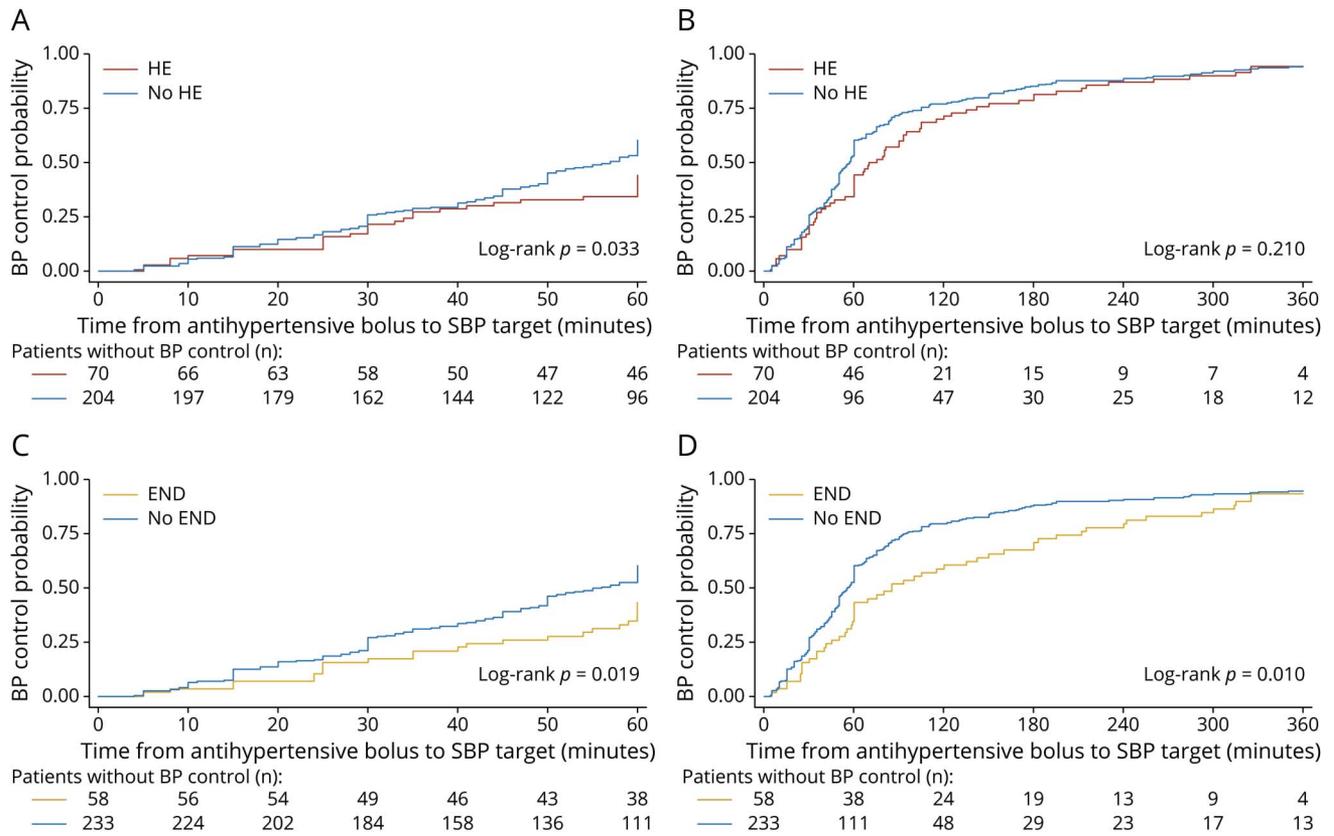
Functional outcome analysis at 90 days was conducted on 309 (99.0%) patients after excluding 3 patients who were lost to follow-up (eFigure 1). The median mRS score at 90 days was 4 (2–5). In the multiple ordinal regression analyses (Table 3), patients who achieved the SBP target within 60 minutes demonstrated lower mRS scores (aOR 0.48, 95% CI 0.32–0.74; Figure 2), with no violation of the proportion odds assumption test ($p = 0.782$). In addition, both lower mean SBP and SBP variability during the 24-hour BP monitoring period were independently associated with lower mRS scores at 90 days (Table 3), without violation of assumption of proportionality of the odds ($p = 0.357$ and $p = 0.328$, respectively). Functional outcome results were consistent across the various sensitivity analyses conducted (eTable 2).

At 90 days, a total of 142 (46.9%) of 303 patients achieved independent ambulation, and 94 (33.6%) of 280 patients achieved functional independence (eFigure 1). Achieving the SBP target within 60 minutes and lower both mean SBP and SBP variability within the first 24 hours were independently related to independent ambulation at 90 days (Table 3). Conversely, lower SBP variability, but not achievement of SBP target within 60 minutes or lower mean SBP, was independently related to functional independence at 90 days.

Discussion

In this study, achieving an intensive SBP target of <140 mm Hg within 60 minutes of initiating antihypertensive treatment in patients with acute ICH, scanned within 6 hours from symptom onset, was found to be independently associated with a lower rate of hematoma expansion. Achieving an intensive SBP target of <140 mm Hg within 60 minutes was also independently associated with a lower rate of early neurologic

Figure 1 Kaplan-Meier Curves of Blood Pressure Control Probability Based on the Occurrence of Hematoma Expansion and Early Neurologic Deterioration

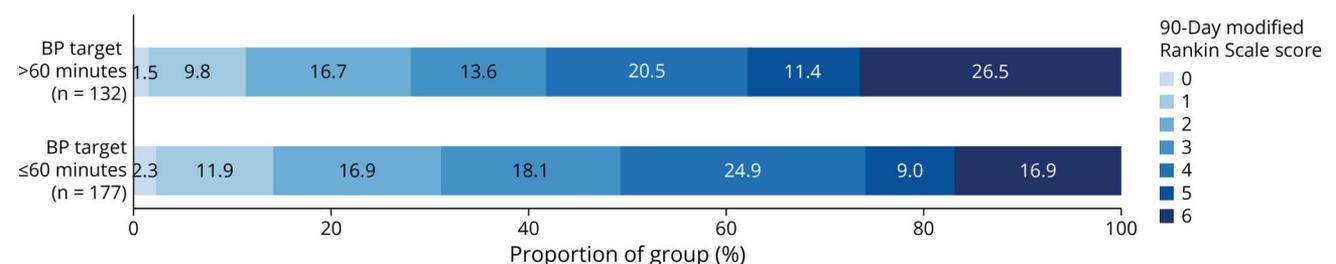


Blood pressure control probability within (A) 60 min and (B) 360 min based on the occurrence of hematoma expansion and within (C) 60 min and (D) 360 min based on the occurrence of early neurologic deterioration. BP = blood pressure; END = early neurologic deterioration; HE = hematoma expansion; SBP = systolic blood pressure.

deterioration, lower mRS scores at 90 days, and a higher rate of independent ambulation at 90 days. Although no significant relationship was observed between mean SBP and SBP variability within the first 24 hours and hematoma expansion, lower values of both mean SBP and SBP variability within the first 24 hours were independently associated with better clinical and functional outcomes. These findings were consistent across a range of sensitivity analyses.

After inconsistent results from the INTERACT2 and Anti-hypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage II (ATACH-II) trials,^{8,10} recent findings from the INTERACT3 trial have demonstrated improved outcomes in patients with acute ICH through the implementation of an intensive BP-lowering management approach as part of a care bundle protocol.⁴ Although the primary mechanism behind the benefit of BP lowering is believed to be the

Figure 2 Modified Rankin Scale Scores at 90 Days Based on Achievement of Systolic Blood Pressure Target Within 60 Minutes



BP = blood pressure.

reduction of hematoma expansion by decreasing the primary injury of dissection and compression of brain tissue,⁴ previous randomized clinical trials have not shown a significant effect of intensive BP-lowering treatment on hematoma expansion,^{8,10} unlike several meta-analyses.²⁷⁻²⁹ The lack of effect of intensive BP lowering on hematoma expansion observed in previous trials may be attributed to limitations in assessing hematoma expansion, including delayed initiation of antihypertensive treatment and achievement of the intensive SBP target, during which many hematomas were likely already stable, and lack of standardization in follow-up CT scans.⁸⁻¹¹

In this study, rapid achievement of the SBP target was associated with a lower rate of hematoma expansion and improved outcomes, consistent with previous post hoc analyses of INTERACT-2 and ATACH-II that showed reduced hematoma expansion when antihypertensive treatment was initiated or the SBP target was achieved early.^{12,30} Notably, our study shows exceptional efficiency in the timeline of intervention, showcasing median onset-to-bolus, admission-to-bolus, and CT-to-bolus times of 130, 21, and 10 minutes, respectively. These remarkable BP-lowering treatment initiation metrics, seldom achieved even in randomized controlled trials, likely played a pivotal role in the observed associations, suggesting that the time taken to achieve the SBP target is a crucial factor in preventing hematoma expansion. The significantly lower probability of BP control within 60 minutes, as opposed to within 6 hours, in patients experiencing hematoma expansion in this study underscores the time-sensitive nature of this relationship. Therefore, the time taken to achieve the SBP target seems to be a crucial factor in preventing hematoma expansion. Initiating antihypertensive treatment as early as possible, such as in the CT suite or even in the prehospital setting, as proposed in the Intensive Ambulance-delivered Blood Pressure Reduction in Hyper-Acute Stroke Trial (INTERACT4, NCT03790800),³¹ could potentially provide a benefit in reducing hematoma expansion in patients with acute ICH.

Maintaining a low and stable SBP within the first 24 hours was associated with better clinical and functional outcomes in this study. However, no significant association was found with hematoma expansion. This result differs from a pooled analysis of individual participant data from INTERACT-2 and ATACH-II, which showed that lower mean SBP and SBP variability from hours 1 to 24 were related not only to better outcomes but also to reduced expansion.³² Nevertheless, our results are consistent with most previous studies that have reported associations between higher SBP variability and poorer outcomes but not with hematoma expansion.^{3,13,14,33} These findings suggest that maintaining a low and stable SBP during the acute phase of ICH may involve additional biological mechanisms beyond reduction of hematoma expansion, such as the preservation of cerebral autoregulation and reduction in cerebral edema formation.³⁴ Furthermore, the results of this study have potential

implications for clinical practice and the design of clinical trials in patients with acute ICH. Because it seems important not only to rapidly achieve an intensive SBP target but also to maintain low and stable SBP within 24 hours, clinical protocols and future clinical trials could be adapted to ensure not only a rapid and intensive but also a sustained BP control.

The protocol of this study involved continuous IV infusion of antihypertensive medication immediately following a single IV bolus to minimize high SBP variability, despite optimal approach, whether intermittent boluses or continuous infusion, has not been tested in previous studies. Notably, this treatment was administered without the necessity of arterial lines, initiated preferentially at CT suite, and prioritized patient admission to the Stroke Unit over the Intensive Care Unit after CT acquisition. The feasibility of this protocol, while acknowledging its potential limitations in broad application, suggests the viability of similar protocols in diverse settings, advocating for their consideration, which could significantly affect future clinical trials and practices.

The strengths of this multicenter prospective study include the early initiation of antihypertensive treatment, the use of a single first-line antihypertensive agent, the high proportion of patients achieving an intensive SBP target within 60 minutes compared with previous studies and the rigorous systematic evaluation of both BP and hematoma expansion with standardized frequent BP monitoring and follow-up CT scans protocol. However, there are several limitations to our study that need to be considered when interpreting the findings. First, as an observational cohort study, this study has limitations in establishing a causal relationship between BP control and outcomes. However, the independent association between 24-hour BP monitoring variables and outcomes after the adjustment for parameters such as time and ICH volume, coupled with the consistency of the findings across a range of sensitivity analyses, can reinforce the hypothesis regarding the actual contribution of BP control to ICH outcomes. Second, patients with a higher rate of hematoma expansion had older age and higher NIHSS scores compared with those without expansion, suggesting the potential influence of the initial severity of ICH, which may be prone to expansion, on the challenge of effectively controlling BP. Third, the use of urapidil as a first-line agent could limit the generalizability of the results to countries where this agent is not available. Fourth, we did not register the administration of pain medication, although it is known that pain and other stressful situations could have an influence on BP control.¹⁶ Fifth, although ATACH-II observed a higher rate of renal-related adverse events in patients undergoing intensive BP-lowering management,¹⁰ we did not record data on renal impairment in this study. However, the small number of patients who experienced renal serious adverse events in previous studies (approximately 1%) would have made subgroup analysis uninformative in this study.^{29,32} In addition, it is worth noting

that better clinical outcomes were observed in patients who rapidly achieved and sustained the intensive SBP target. Sixth, the exclusion of patients in a deep coma, those with planned immediate neurosurgical intervention, those with a predetermined limitation or withdrawal of care decision before inclusion, or those without obtained informed consent due to early death likely resulted in a selected population of less severe patients, potentially affecting the generalizability of the study results. Seventh, while this was a multicentric study, it is notable that a substantial proportion of the patient cohort was enrolled from Vall d'Hebron University Hospital, possibly introducing a source of bias. Eighth, although the majority of the patients underwent CT angiography on admission to exclude structural causes of ICH, not all patients received this evaluation, which could introduce a potential source of selection bias. Finally, functional outcome at 90 days was evaluated by a local qualified stroke neurologist at each site instead of centralized assessment, although masked to BP monitoring values and 24-hour outcomes.

In patients with acute ICH, achieving an intensive SBP target of <140 mm Hg within 60 minutes of initiating antihypertensive treatment is associated with lower hematoma expansion. Moreover, not only rapid SBP reduction but also the sustention of low and stable SBP within the first 24 hours is associated with improved clinical and functional outcomes. These findings warrant the design of randomized clinical trials examining the impact of effectively achieving both rapid and intensive BP reduction on hematoma expansion, alongside vigilant monitoring and maintenance of low and stable BP during the acute phase.

Study Funding

This study was funded by Fundació la Marató de TV3 (reference 201730-30-31).

Disclosure

The authors report no relevant disclosures. Go to [Neurology.org/N](https://www.neurology.org/N) for full disclosures.

Publication History

Received by *Neurology* September 21, 2023. Accepted in final form January 2, 2024. Submitted and externally peer reviewed. The handling editor was Editor-in-Chief José Merino, MD, MPhil, FAAN.

Appendix 1 Authors

Name	Location	Contribution
David Rodríguez-Luna, MD, PhD	Department of Neurology, Vall d'Hebron University Hospital; Stroke Research Group, Vall d'Hebron Research Institute; Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Spain	Drafting/revision of the article for content, including medical writing for content; major role in the acquisition of data; study concept or design; and analysis or interpretation of data

Appendix 1 (continued)

Name	Location	Contribution
Olalla Pancorbo, RN, MSc	Stroke Research Group, Vall d'Hebron Research Institute; Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Spain	Drafting/revision of the article for content, including medical writing for content; major role in the acquisition of data; study concept or design; and analysis or interpretation of data
Laura Lull, MD, PhD	Department of Neuroscience, Comprehensive Stroke Center, Hospital Clinic, Barcelona, Spain	Drafting/revision of the article for content, including medical writing for content; major role in the acquisition of data; study concept or design; and analysis or interpretation of data
Yolanda Silva, MD, PhD	Department of Neurology, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, Spain	Drafting/revision of the article for content, including medical writing for content; major role in the acquisition of data; and analysis or interpretation of data
Luis Prats-Sanchez, MD, PhD	Department of Neurology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain	Drafting/revision of the article for content, including medical writing for content; major role in the acquisition of data; study concept or design; and analysis or interpretation of data
Marián Muchada, MD, PhD	Department of Neurology, Vall d'Hebron University Hospital; Stroke Research Group, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain	Drafting/revision of the article for content, including medical writing for content; major role in the acquisition of data; study concept or design; and analysis or interpretation of data
Salvatore Rudilosso, MD, PhD	Department of Neuroscience, Comprehensive Stroke Center, Hospital Clinic, Barcelona, Spain	Drafting/revision of the article for content, including medical writing for content; major role in the acquisition of data; study concept or design; and analysis or interpretation of data
Mikel Terceño, MD, PhD	Department of Neurology, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, Spain	Drafting/revision of the article for content, including medical writing for content; major role in the acquisition of data; and analysis or interpretation of data
Anna Ramos-Pachón, MD	Department of Neurology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain	Drafting/revision of the article for content, including medical writing for content; analysis or interpretation of data
Mar Hernandez Guillamon, PhD	Neurovascular Research Group, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain	Drafting/revision of the article for content, including medical writing for content; major role in the acquisition of data; study concept or design; and analysis or interpretation of data

Continued

Appendix 1 (continued)

Name	Location	Contribution
Pilar Coscojuela, MD	Department of Neuroradiology, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain	Drafting/revision of the article for content, including medical writing for content; major role in the acquisition of data; study concept or design; and analysis or interpretation of data
Jordi Blasco, MD	Department of Interventional Neuroradiology, CDI, Hospital Clínic, Barcelona, Spain	Drafting/revision of the article for content, including medical writing for content; major role in the acquisition of data; study concept or design; and analysis or interpretation of data
Santiago Perez-Hoyos, BSc, PhD	Statistics and Bioinformatics Unit, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain	Drafting/revision of the article for content, including medical writing for content; major role in the acquisition of data; study concept or design; and analysis or interpretation of data
Angel Chamorro, MD, PhD	Department of Neuroscience, Comprehensive Stroke Center, Hospital Clínic, Barcelona, Spain	Drafting/revision of the article for content, including medical writing for content; major role in the acquisition of data; study concept or design; and analysis or interpretation of data
Carlos A. Molina, MD, PhD	Department of Neurology, Vall d'Hebron University Hospital; Stroke Research Group, Vall d'Hebron Research Institute, Barcelona, Spain	Drafting/revision of the article for content, including medical writing for content; major role in the acquisition of data; study concept or design; and analysis or interpretation of data

Appendix 2 Coinvestigators

Coinvestigators are listed in Appendix 2 in the supplemental content.

References

- Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med.* 2007;25(1):32-38. doi:10.1016/j.ajem.2006.07.008
- Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension.* 2004;43(1):18-24. doi:10.1161/01.HYP.0000105052.65787.35
- Rodriguez-Luna D, Pineiro S, Rubiera M, et al. Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol.* 2013; 20(9):1277-1283. doi:10.1111/ene.12180
- Ma L, Hu X, Song L, et al. The third intensive care bundle with blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT3): an international, stepped wedge cluster randomised controlled trial. *Lancet.* 2023;402(10395):27-40. doi:10.1016/S0140-6736(23)00806-1
- Leira R, Davalos A, Silva Y, et al. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. *Neurology.* 2004;63(3):461-467. doi:10.1212/01.wnl.0000133204.81153.ac
- Davis SM, Broderick J, Hennerici M, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2006;66(8): 1175-1181. doi:10.1212/01.wnl.0000208408.98482.99
- Fujii Y, Tanaka R, Takeuchi S, Koike T, Minakawa T, Sasaki O. Hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg.* 1994;80(1):51-57. doi:10.3171/jns.1994.80.1.0051
- Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2355-2365. doi:10.1056/NEJMoa1214609
- Hill MD, Muir KW. INTERACT-2: should blood pressure be aggressively lowered acutely after intracerebral hemorrhage?. *Stroke.* 2013;44(10):2951-2952. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002790
- Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2016;375(11):1033-1043. doi:10.1056/NEJMoa1603460
- Butcher K, Selim M. Acute blood pressure management in intracerebral hemorrhage: equipoise resists an attack. *Stroke.* 2016;47(12):3065-3066. doi:10.1161/STROKEAHA.116.015060
- Carcel C, Wang X, Sato S, et al. Degree and timing of intensive blood pressure lowering on hematoma growth in intracerebral hemorrhage: intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial-2 results. *Stroke.* 2016;47(6):1651-1653. doi:10.1161/STROKEAHA.116.013326
- Manning L, Hirakawa Y, Arima H, et al. Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(4):364-373. doi:10.1016/S1474-4422(14)70018-3
- Tanaka E, Koga M, Kobayashi J, et al. Blood pressure variability on antihypertensive therapy in acute intracerebral hemorrhage: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-intracerebral hemorrhage study. *Stroke.* 2014;45(8):2275-2279. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005420
- Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke.* 2014;9(7):840-855. doi:10.1111/ijis.12309
- Hemphill JC III, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015; 46(7):2032-2060. doi:10.1161/STR.0000000000000609
- von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007;370(9596):1453-1457. doi:10.1016/S0140-6736(07)61602-X
- Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;42(2): 377-381. doi:10.1016/j.jbi.2008.08.010
- Parati G. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *J Hypertens Suppl.* 2005;23(1):S19-S25. doi:10.1097/01.hjh.0000165624.79933.d3
- Xu X, Chen X, Zhang J, et al. Comparison of the Tada formula with software slicer: precise and low-cost method for volume assessment of intracerebral hematoma. *Stroke.* 2014;45(11):3433-3435. doi:10.1161/STROKEAHA.114.007095
- Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 1997;28(1):1-5. doi:10.1161/01.str.28.1.1
- Wada R, Aviv RI, Fox AJ, et al. CT angiography "spot sign" predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2007;38(4):1257-1262. doi:10.1161/01.STR.0000259633.59404.f3
- Rodriguez-Luna D, Boyko M, Subramaniam S, et al. Magnitude of hematoma volume measurement error in intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2016;47(4):1124-1126. doi:10.1161/STROKEAHA.115.012170
- Eliasziw M, Young SL, Woodbury MG, Fryday-Field K. Statistical methodology for the concurrent assessment of interrater and intrarater reliability: using goniometric measurements as an example. *Phys Ther.* 1994;74(8):777-788. doi:10.1093/ptj/74.8.777
- Rodriguez-Luna D, Rubiera M, Ribo M, et al. Ultraearly hematoma growth predicts poor outcome after acute intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2011;77(17): 1599-1604. doi:10.1212/WNL.0b013e3182343387
- Al-Shahi Salman R, Frantzijs J, Lee RJ, et al. Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol.* 2018;17(10):885-894. doi:10.1016/S1474-4422(18)30253-9
- Tsivgoulis G, Katsanos AH, Butcher KS, et al. Intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology.* 2014;83(17):1523-1529. doi:10.1212/WNL.0000000000000917
- Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, Silvestrini M. How should we lower blood pressure after cerebral hemorrhage? A Systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2017;43(5-6):207-213. doi:10.1159/000462986
- Moullaali TJ, Wang X, Sandset EC, et al. Early lowering of blood pressure after acute intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;93(1):6-13. doi:10.1136/jnnp-2021-327195
- Li Q, Warren AD, Qureshi AI, et al. Ultra-early blood pressure reduction attenuates hematoma growth and improves outcome in intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol.* 2020;88(2):388-395. doi:10.1002/ana.25793
- Song L, Chen C, Chen X, et al. INTENSIVE ambulance-delivered blood pressure Reduction in hyper-ACute stroke Trial (INTERACT4): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2021;22(1):885. doi:10.1186/s13063-021-05860-y
- Moullaali TJ, Wang X, Martin RH, et al. Blood pressure control and clinical outcomes in acute intracerebral haemorrhage: a preplanned pooled analysis of individual participant data. *Lancet Neurol.* 2019;18(9):857-864. doi:10.1016/S1474-4422(19)30196-6
- de Havenon A, Majersik JJ, Stoddard G, et al. Increased blood pressure variability contributes to worse outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2018;49(8): 1981-1984. doi:10.1161/STROKEAHA.118.022133
- Andalib S, Lattanzi S, Di Napoli M, et al. Blood pressure variability: a new predicting factor for clinical outcomes of intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(12):105340. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105340

6. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

6.1. Reducción rápida e intensiva de la presión arterial

Todos los pacientes incluidos en los estudios recibieron tratamiento antihipertensivo endovenoso inicial. Así, en el primer estudio, este se inició en una mediana de tiempo de 8 (4-17 minutos) y, en el segundo, en una mediana de 10 (4-18 minutos) después de la realización de la TC. Como tratamiento antihipertensivo, se administró un bolus de Urapidil seguido de la perfusión continua en los 199 (99'0%) pacientes del primer estudio y en 299 (95'8%) pacientes del segundo.

La consecución del objetivo de PAS durante la primera hora del inicio del tratamiento se evidenció en aproximadamente dos tercios de los pacientes de nuestros trabajos. Como se muestra en el primer trabajo, el 65% de los pacientes lo consiguieron en los primeros 60 minutos y, el 57'1% en el segundo trabajo. Sin embargo, cabe destacar que el proceso de implementación de diferentes medidas enfermeras a lo largo de los años, influyó en la frecuencia con la que se alcanzó el objetivo de PAS durante la primera hora, alcanzando una frecuencia alrededor del 70-80% en los periodos 3 y 4.

La mediana de tiempo entre el bolus de antihipertensivo y la consecución del objetivo de PAS fue inferior en el primer trabajo (52 [30-85] minutos) respecto al segundo trabajo, con una mediana de 60 (30-115) minutos. En el primer trabajo, se evidencia la evolución en la reducción del tiempo a lo largo de los periodos, mostrando una mayor reducción de tiempo en el periodo 2 (49 [25-63] min), 4 (40 [20-59]) y 6 (51 [31-73]) respecto al periodo 1 (120 [57-240] minutos).

6.2. Control mantenido de la presión arterial

Durante las primeras 24 horas de monitorización de la PA, los pacientes presentaron una media de PAS similar en ambos trabajos, siendo de $131,6 \pm 13,8$ mm Hg en el primer artículo y de $137,4 \pm 13,1$ mm Hg en el segundo.

En relación con la variabilidad de la PA durante la monitorización desde la primera hora hasta las 24 horas, cabe destacar que se evidencian diferencias entre ambos trabajos. El primer trabajo muestra una variabilidad de la PAS de $18,2 \pm 6,7$ mmHg y, el segundo, una variabilidad de la PAS de $21,0 \pm 7,6$ mmHg. La variabilidad en el primer estudio difirió en numerosos periodos de estudio, destacando que la integración de la enfermera de práctica avanzada de ictus en el period 4 fue de las intervenciones claves que influyó en la reducción de la variabilidad tanto

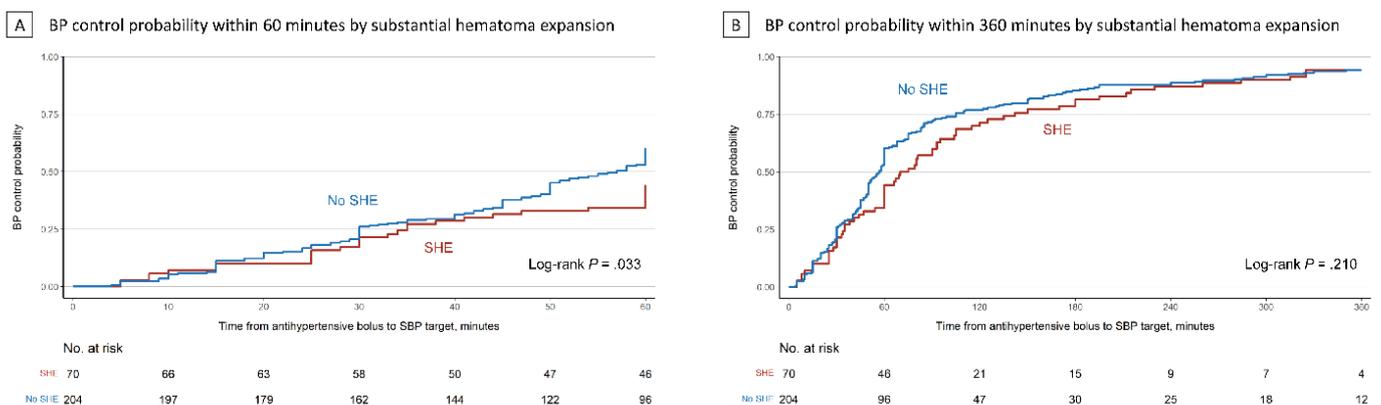
en la franja horaria 1-6 horas ($13'5 \pm 7'9$ mmHg) como en la franja 1-24 horas ($16'5 \pm 8'6$ mmHg).

6.3. Crecimiento del hematoma

En el segundo trabajo, el crecimiento significativo del hematoma ocurrió en 70 (25'6%) de los 274 pacientes que se incluyeron en este análisis de crecimiento. Cabe destacar que los pacientes que se sometieron a una evacuación quirúrgica del hematoma dentro de las primeras 24 horas, no se incluyeron en este análisis ya que la intervención quirúrgica conlleva la necesidad de intubación orotraqueal y de sedación, hecho que dificulta la evaluación del crecimiento del hematoma.

La consecución del objetivo de PAS durante la primera hora se asocia a una menor frecuencia de crecimiento del hematoma. Así pues, la mayor frecuencia de crecimiento del hematoma se objetivó en los pacientes que no conseguían el control en los primeros 60 minutos (33'3% vs. 19'7%, $P = 0'011$). Además, el análisis de supervivencia mediante las curvas de Kaplan-Meier en relación con el tiempo invertido desde el bolus hasta el objetivo de PAS, confirmó que los pacientes que experimentaron un crecimiento significativo del hematoma tuvieron una menor probabilidad de lograr el control de la PA durante la primera hora de tratamiento ($P = 0'033$; Figura 2)

Figura 2. Probabilidad de crecimiento significativo del hematoma en relación con el objetivo de PAS a los 60 minutos y a los 360 minutos.



Contrariamente, el crecimiento del hematoma no se asoció a cambios en la media PAS ni a un aumento de la variabilidad durante las 24 horas de monitorización.

6.4. Evolución clínica

El análisis de los resultados del segundo trabajo confirma que el deterioro neurológico precoz estuvo presente en un total de 58 (19'9%) de los 291 pacientes que se incluyeron en este análisis; teniendo en cuenta que se excluyeron del análisis a los pacientes que fueron sometidos a una intervención quirúrgica.

Además, las variables de PA como una media de PAS y la variabilidad de la PAS más bajas, se relacionaron de forma independiente con una menor tasa de deterioro neurológico precoz.

6.5. Evolución funcional

El análisis de evolución funcional a los 90 días fue realizado en el 99'0% de los pacientes ya que se excluyó a 3 pacientes por pérdida de seguimiento.

El segundo estudio muestra que los pacientes que consiguieron el control de la PA durante la primera hora y una menor media de PAS y variabilidad de la PAS dentro de las primeras 24 horas, consiguieron deambular de forma independiente a los 90 días. El 46'9% de los pacientes lograron deambular de forma independiente y el 33'3% presentaban una independencia funcional. Contrariamente, una menor variabilidad de la PAS se asocia a la independencia funcional a los 90 días, independientemente de la consecución del objetivo de PAS en los primeros 60 minutos o la media de PAS más baja.

7. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

De nuestro primer trabajo se extrae el impacto positivo de la implementación de diferentes medidas en la atención de enfermería durante el manejo agudo de la PA con el objetivo de conseguir una reducción rápida, intensiva y mantenida de la PA en pacientes con HIC aguda.

La elevación precoz de la PA es un determinante modificable significativo de crecimiento del hematoma y de mal pronóstico funcional en pacientes con HIC aguda(131). Por ello, el control de la PA ha sido considerado como el objetivo terapéutico más importante en el manejo de la HIC en fase aguda ya que la mayoría de los pacientes presentan esta elevación de la PA. En cambio, otros tratamientos para la HIC aguda que también son efectivos como la reversión de la anticoagulación y la intervención quirúrgica, (11,27,132) solo son aplicables en un grupo más minoritario de pacientes.

Los resultados de los ensayos clínicos realizados durante la última década han puesto sobre la mesa el desafío clínico que supone conseguir la reducción intensiva de la PA y, concretamente, alcanzar el objetivo de PAS dentro de la primera hora. A lo largo de los años, se han detallado las principales limitaciones que impiden implementación de la estrategia más eficaz para conseguir la rápida reducción de la PA. Estas limitaciones se centran en: la heterogeneidad y las diferencias en el manejo de la reducción de la PA en los ensayos clínicos realizados, la inexistencia de consenso respecto al momento en que iniciar el fármaco antihipertensivo, el fármaco a utilizar y el protocolo de dosificación utilizado para reducir la PA (27,28,133).

Nuestro estudio, muestra una estrategia bien definida y viable para lograr un control rápido, intensivo y mantenido de la PA centrado en la importancia de la atención de enfermería durante las primeras horas de evolución y dando solución a las principales limitaciones reportadas. Los cambios claves realizados en la implementación de este protocolo de PA va en línea a lo publicado en otros estudios (132,133) y se centra en el cambio del enfoque tradicional del manejo de la HIC aguda. Por un lado, el traslado de la atención y el tratamiento de la PA al primer eslabón diagnóstico, la sala de la TC y, por otro lado, protocolizar el tratamiento de la PA y ceder el liderazgo del manejo antihipertensivo a las enfermeras especializadas en ictus. Estas acciones, comportaron tanto una importante reducción de los tiempos (hasta el inicio del tratamiento antihipertensivo y consecución del objetivo de PAS) como un aumento en proporción de pacientes que alcanzaban el control de PA durante la primera hora.

El segundo estudio, muestra que la consecución rápida del objetivo de PAS se asocia a una menor tasa de crecimiento del hematoma y mejores resultados clínicos y funcionales. Estos

resultados están en concordancia con los análisis post-hoc de los ensayos clínicos aleatorizados INTERACT-2 y ATACH-II que apuntaban a un menor crecimiento del hematoma cuando se iniciaba el tratamiento antihipertensivo rápidamente o cuando se lograba de forma precoz el objetivo de PAS (113,134). Además, el estudio evidencia la relación entre el tiempo y el crecimiento del hematoma, mostrando que la probabilidad de conseguir el control de la PA dentro de la primera hora fue significativamente menor en los pacientes que experimentaron un crecimiento del hematoma.

Sin embargo, el efecto de la PA en el curso del crecimiento del hematoma no puede explicarse exclusivamente por la reducción de la PA; existen otros parámetros que pueden merecer nuestra atención. Una mayor variabilidad de la PAS durante las primeras horas de evolución de la HIC aguda se ha considerado como un poderoso determinante del deterioro neurológico y de mal pronóstico funcional (47,80,135,136) El segundo estudio de esta tesis doctoral corrobora los resultados anteriores y no encontró una asociación significativa con el crecimiento del hematoma. Este resultado difiere del análisis combinado de datos de los ensayos INTERACT-2 y ATTACH-II que mostró que tanto una media de PAS menor y una variabilidad de la PAS más baja, no solo se relacionó con mejores resultados clínicos, sino que también con una limitación en el crecimiento del hematoma (79). Estos hallazgos implican que mantener la PAS controlada y de forma estable es beneficioso para el paciente y es importante diseñar estrategias clínicas que faciliten la detección precoz de los cambios de PA y permitan disminuir los picos hipertensivos. Para evitar esta variabilidad de la PA, sería necesario incluir la monitorización de la PA en la práctica clínica habitual y diseñar ensayos clínicos que la evalúen. Además, cabe destacar que el protocolo de este estudio es el único hasta el momento que utiliza la perfusión continua de medicación endovenosa inmediatamente después del bolus de antihipertensivo inicial, con el fin de disminuir la variabilidad de la PAS. Se necesitan más estudios específicos para obtener consenso respecto a cuál es el método de administración del fármaco antihipertensivo (bolus y/o perfusión continua) y la frecuencia de mediciones de PA a registrar para asegurar un buen control de la PA.

Para ello, nuestro primer estudio es el primero que muestra los beneficios de formar e integrar una enfermera de práctica avanzada de ictus en el equipo dando soporte en el manejo de la PA de los pacientes con HIC, permitiendo una reducción estadísticamente significativa de la variabilidad de la PAS. La incorporación de este nuevo rol de enfermera de práctica avanzada

caracterizado por la experiencia, la toma de decisiones complejas en tiempo real, las competencias clínicas y la capacidad para orientar, probablemente desempeñó un papel crucial y diferenciador para lograr un control más estable de la PA. En línea con otros estudios (137–139), las enfermeras especializadas en ictus pueden contribuir a una mejora del cumplimiento de los protocolos y unos mejores resultados clínicos en los pacientes. Si bien es clave disponer de enfermeras especializadas dentro de los equipos multidisciplinares de atención a la HIC aguda, el ensayo INTERACT-3 coincide con nuestro estudio en que uno de los facilitadores de implementación del protocolo (133), es la capacitación y la formación constante al equipo para mantener a lo largo del tiempo las mejoras del protocolo y los buenos resultados clínicos.

Por último, la principal implicación clínica de ambos estudios es optimizar los protocolos asistenciales existentes y poder ofrecer un enfoque multidisciplinar y coordinado que pueda ayudar en el diseño de futuras estrategias terapéuticas dirigidas al manejo agudo de la HIC. El diseño de protocolos centrados en el tiempo invertido durante la reducción intensiva de la PA y el establecimiento de este parámetro como un indicador de calidad asistencial podría traducirse en un beneficio absoluto para estos pacientes.

8. CONCLUSIONES

En pacientes que presentan una hemorragia intracerebral aguda y presión arterial sistólica mayor a 150 mmHg:

1. Cambios en la atención de enfermería, caracterizados por un cambio progresivo a que enfermería tome la iniciativa en el manejo de la presión arterial, disminuyen significativamente el tiempo requerido para alcanzar un objetivo intensivo de presión arterial sistólica.
2. Cambios en la atención de enfermería, caracterizados por la incorporación de una enfermera de práctica avanzada al equipo de ictus, mejoran el manejo de la presión arterial y posibilitan un control mantenido de la presión arterial.
3. La consecución de un objetivo intensivo de presión arterial sistólica dentro de los 60 minutos posteriores al inicio del tratamiento antihipertensivo, se asocia de forma independiente con un menor crecimiento del hematoma, una mejor evolución clínica, y un mejor pronóstico funcional.
4. El mantenimiento de la presión arterial estable durante las primeras 24 horas, no se relaciona con un menor crecimiento del hematoma pero sí con una mejor evolución clínica y un mejor pronóstico funcional.

9. LÍNEAS DE FUTURO

El futuro del abordaje de la PA en los pacientes con HIC aguda tiene diferentes retos por delante.

En la presente tesis doctoral se han descrito estrategias eficaces y seguras que permiten una clara reducción de los tiempos para el inicio del tratamiento antihipertensivo y la consecución del control de la PA en la HIC aguda. Esta información abre una nueva perspectiva en el manejo agudo de la HIC ya que proporciona una optimización de los protocolos asistenciales actuales. Sin embargo, con el fin de poder extrapolar estas estrategias a nivel generalizado, es necesario el diseño de ensayos clínicos que evalúen el impacto de la reducción rápida e intensiva de la PA en el crecimiento del hematoma junto con una monitorización estrecha y el mantenimiento de la PA estable durante la fase aguda. Esto permitiría corroborar los resultados de nuestro estudio y estandarizar el protocolo de PA rápido, intensivo y mantenido en la HIC aguda a nivel global. Además, debido a que el tratamiento antihipertensivo intravenoso es relativamente sencillo, accesible, seguro, y es de bajo coste, si se aplicara de forma global sus efectos podrían traducirse en un beneficio absoluto importante y permitiría un acceso equitativo a dicho tratamiento.

Del mismo modo, actualmente, en la reducción rápida e intensiva de la PA se utilizan fármacos antihipertensivos de acción rápida con una vida media corta con el fin de reducir el riesgo de una reducción excesiva de la PA. Sin embargo, no existe consenso en la comunidad científica respecto a los fármacos antihipertensivos a utilizar ni el modo de administración (bolus o infusión continua). Por ello, en un futuro, será necesario evaluar las diferentes estrategias farmacológicas utilizadas en el abordaje de la PA y definir la frecuencia de monitorización de la PA durante las primeras horas de evolución de la HIC aguda. Será clave comparar los diferentes intervalos de medición durante las primeras horas de evolución y su repercusión en la detección de fluctuaciones de PA.

Por otro lado, durante los últimos años se ha evidenciado que la implementación de un paquete de medidas terapéuticas en la fase aguda de los pacientes con HIC conlleva más beneficios clínicos. Dentro de esta línea de investigación, será necesario evaluar la influencia de otras variables clínicas que repercuten directamente en la elevación precoz de la PA como es el caso del dolor, las retenciones agudas de orina, la agitación, etc.

Por último, los hallazgos de esta tesis doctoral subrayan la importancia de un enfoque coordinado y multidisciplinar de la PA, mediante la integración de las enfermeras especializadas de ictus en la primera línea de atención y de decisión clínica. Se necesitan más estudios prospectivos y multicéntricos que determinen el impacto individual de la atención de enfermería especializada de ictus en el control de la PA en la fase hiperaguda y en la fase aguda de la HIC.

En resumen, explorar las nuevas estrategias que optimicen los protocolos asistenciales y las estrategias de tratamiento centrados en el potencial beneficio del tiempo, son las principales líneas futuras que marcaran el abordaje de esta difícil patología.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Bonita R, Mendis S, Truelsen T, Bogousslavsky J, Toole J, Yatsu F. The Global Stroke Initiative. *Lancet Neurol.* julio de 2004;3(7):391-3.
2. Feigin VL, Owolabi MO, Feigin VL, Abd-Allah F, Akinyemi RO, Bhattacharjee N V., et al. Pragmatic solutions to reduce the global burden of stroke: a World Stroke Organization–Lancet Neurology Commission. Vol. 22, *The Lancet Neurology*. Elsevier Ltd; 2023. p. 1160-206.
3. Instituto Nacional de Estadística. Morbilidad hospitalaria 2021 . 2021 [citado 2 de marzo de 2024]; Disponible en: <http://www.ine.es>.
4. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *New England Journal of Medicine*. 10 de mayo de 2001;344(19):1450-60.
5. Gállego J, Herrera M, Jericó I, Muñoz R, Aymerich N, Martínez-Vila E. El ictus en el siglo XXI. Tratamiento de urgencia Stroke in the XXI Century. Emergency care. Vol. 31, *An. Sist. Sanit. Navar.* 2008.
6. Wang S, Zou XL, Wu LX, Zhou HF, Xiao L, Yao T, et al. Epidemiology of intracerebral hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 16 de septiembre de 2022;13.
7. Muller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J.* 7 de diciembre de 2007;29(10):1316-26.
8. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* febrero de 2010;9(2):167-76.
9. Poon MTC, Bell SM, Al-Shahi Salman R. Epidemiology of Intracerebral Haemorrhage. En 2016. p. 1-12.
10. Pradilla G, Ratcliff JJ, Hall AJ, Saville BR, Allen JW, Paulon G, et al. Trial of Early Minimally Invasive Removal of Intracerebral Hemorrhage. *New England Journal of Medicine*. 11 de abril de 2024;390(14):1277-89.

11. Ma L, Hu X, Song L, Chen X, Ouyang M, Billot L, et al. The third Intensive Care Bundle with Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT3): an international, stepped wedge cluster randomised controlled trial. *The Lancet*. julio de 2023;402(10395):27-40.
12. Giroud M, Gras P, Chadan N, Beuriat P, Milan C, Arveux P, et al. Cerebral haemorrhage in a French prospective population study. Vol. 54, *Neurosurgery, and Psychiatry*. 1991.
13. Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, et al. Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke*. enero de 1982;13(1):62-73.
14. Suzuki K, Kutsuzawa T, Takita K, Ito M, Sakamoto T, Hirayama A, et al. Clinico-epidemiologic study of stroke in Akita, Japan. *Stroke*. marzo de 1987;18(2):402-6.
15. Kagan A, Harris BR, Winkelstein W, Johnson KG, Kato H, Syme SL, et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: Demographic, physical, dietary and biochemical characteristics. *J Chronic Dis*. septiembre de 1974;27(7-8):345-64.
16. Brouwers HB, Biffi A, Ayres AM, Schwab K, Cortellini L, Romero JM, et al. Apolipoprotein E Genotype Predicts Hematoma Expansion in Lobar Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. junio de 2012;43(6):1490-5.
17. Brott T, Thalinger K, And V, Hertzberg PHD. Original Contributions Hypertension as a Risk Factor for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage [Internet]. Vol. 17, *Stroke*. 1986. Disponible en: <http://ahajournals.org>
18. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Three Important Subgroups of Hypertensive Persons at Greater Risk of Intracerebral Hemorrhage. *Hypertension*. junio de 1998;31(6):1223-9.
19. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. III. Reduction in stroke incidence among persons with high blood pressure. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *JAMA*. 5 de febrero de 1982;247(5):633-8.
20. Sieira PI, Esparragosa I, Valentí R, Martínez-Vila E. Enfermedades cerebrovasculares. Hemorragia cerebral. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. enero de 2019;12(70):4075-84.

21. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 9 de abril de 2017;
22. Martínez-Vila E, Murie Fernández M, Pagola I, Irimia P. Enfermedades cerebrovasculares. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. febrero de 2011;10(72):4871-81.
23. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Alcohol use and subsequent cerebrovascular disease hospitalizations. *Stroke*. junio de 1989;20(6):741-6.
24. Gorelick PB. Alcohol and stroke. *Stroke*. enero de 1987;18(1):268-71.
25. Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Longstreth WT, Psaty BM. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology*. 23 de noviembre de 2004;63(10):1868-75.
26. Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT, Shahar E, Rosamond WD, Cushman M. Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage in a Pooled Prospective Study. *Stroke*. octubre de 2007;38(10):2718-25.
27. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, Dowlatshahi D, Francis B, Goldstein JN, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. julio de 2022;53(7).
28. Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, Christensen H, Fischer U, Gąsecki D, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J*. 1 de junio de 2021;6(2):XLVIII-LXXXIX.
29. FISHER CM. PATHOLOGICAL OBSERVATIONS IN HYPERTENSIVE CEREBRAL HEMORRHAGE. *J Neuropathol Exp Neurol*. julio de 1971;30(3):536-50.
30. Gilbert JJ, Vinters H V. Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain. I. Cerebral hemorrhage. *Stroke*. noviembre de 1983;14(6):915-23.
31. Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, Baron JC, Pasi M, Albucher JF, et al. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective,

- MRI-neuropathology diagnostic accuracy study. *Lancet Neurol.* agosto de 2022;21(8):714-25.
32. Caplan LR, Kase CS. Intracerebral hemorrhage. En: *Caplan's Stroke*. Cambridge University Press; p. 477-510.
 33. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 28 de septiembre de 2004;63(6):1059-64.
 34. Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P. Hematoma Growth in Oral Anticoagulant Related Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* noviembre de 2008;39(11):2993-6.
 35. Tsivgoulis G, Lioutas VA, Varelas P, Katsanos AH, Goyal N, Mikulik R, et al. Direct oral anticoagulant– vs vitamin K antagonist–related nontraumatic intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 12 de septiembre de 2017;89(11):1142-51.
 36. Tsivgoulis G, Wilson D, Katsanos AH, Sargento-Freitas J, Marques-Matos C, Azevedo E, et al. Neuroimaging and clinical outcomes of oral anticoagulant–associated intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol.* 25 de noviembre de 2018;84(5):694-704.
 37. Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T. Predisposing Factors to Enlargement of Spontaneous Intracerebral Hematoma. *Stroke.* diciembre de 1997;28(12):2370-5.
 38. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, et al. Early Hemorrhage Growth in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* enero de 1997;28(1):1-5.
 39. Wada R, Aviv RI, Fox AJ, Sahlas DJ, Gladstone DJ, Tomlinson G, et al. CT Angiography “Spot Sign” Predicts Hematoma Expansion in Acute Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* abril de 2007;38(4):1257-62.
 40. Rodriguez-Luna D, Boyko M, Subramaniam S, Klourfeld E, Jo P, Diederichs BJ, et al. Magnitude of Hematoma Volume Measurement Error in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* abril de 2016;47(4):1124-6.

41. Leira R, Dávalos A, Silva Y, Gil-Peralta A, Tejada J, Garcia M, et al. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 10 de agosto de 2004;63(3):461-7.
42. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringner MN, Mayer SA, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 25 de abril de 2006;66(8):1175-81.
43. Rodriguez-Luna D, Rubiera M, Ribo M, Coscojuela P, Piñeiro S, Pagola J, et al. Ultraearly hematoma growth predicts poor outcome after acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 25 de octubre de 2011;77(17):1599-604.
44. Broderick JP, Diringner MN, Hill MD, Brun NC, Mayer SA, Steiner T, et al. Determinants of Intracerebral Hemorrhage Growth. *Stroke*. marzo de 2007;38(3):1072-5.
45. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Tanaka R. Multivariate Analysis of Predictors of Hematoma Enlargement in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. junio de 1998;29(6):1160-6.
46. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PMW. High Blood Pressure in Acute Stroke and Subsequent Outcome. *Hypertension*. enero de 2004;43(1):18-24.
47. Rodriguez-Luna D, Piñeiro S, Rubiera M, Ribo M, Coscojuela P, Pagola J, et al. Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol*. 5 de septiembre de 2013;20(9):1277-83.
48. Demchuk AM, Dowlathshahi D, Rodriguez-Luna D, Molina CA, Blas YS, Dzialowski I, et al. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. abril de 2012;11(4):307-14.
49. Rodriguez-Luna D, Coscojuela P, Rubiera M, Hill MD, Dowlathshahi D, Aviv RI, et al. Ultraearly hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 26 de julio de 2016;87(4):357-64.
50. Rodriguez-Luna D, Pancorbo O, Coscojuela P, Lozano P, Rizzo F, Olivé-Gadea M, et al. Derivation and validation of three intracerebral hemorrhage expansion scores using different CT modalities. *Eur Radiol*. 15 de abril de 2023;33(9):6045-53.

51. Selariu E, Zia E, Brizzi M, Abul-Kasim K. Swirl sign in intracerebral haemorrhage: definition, prevalence, reliability and prognostic value. *BMC Neurol.* 26 de septiembre de 2012;12.
52. Li Q, Zhang G, Huang YJ, Dong MX, Lv FJ, Wei X, et al. Blend Sign on Computed Tomography: Novel and Reliable Predictor for Early Hematoma Growth in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 1 de agosto de 2015;46(8):2119-23.
53. Morotti A, Arba F, Boulouis G, Charidimou A. Noncontrast CT markers of intracerebral hemorrhage expansion and poor outcome. *Neurology.* 6 de octubre de 2020;95(14):632-43.
54. Rodriguez-Luna D, Rubiera M, Ribo M, Coscojuela P, Pagola J, Piñeiro S, et al. Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level Predicts Hematoma Growth and Clinical Outcome After Acute Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* septiembre de 2011;42(9):2447-52.
55. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *The Lancet.* mayo de 2009;373(9675):1632-44.
56. Inaji M, Tomita H, Tone O, Tamaki M, Suzuki R, Ohno K. Chronological changes of perihematomal edema of human intracerebral hematoma. En: *Brain Edema XII.* Vienna: Springer Vienna; 2003. p. 445-8.
57. Rodriguez-Luna D, Stewart T, Dowlatshahi D, Kosior JC, Aviv RI, Molina CA, et al. Perihematomal Edema Is Greater in the Presence of a Spot Sign but Does Not Predict Intracerebral Hematoma Expansion. *Stroke.* febrero de 2016;47(2):350-5.
58. Láinez Andrés JM, Pareja Martínez AI. Tratamiento médico de la hemorragia intracerebral. *Rev Neurol.* 2000;31(02):174.
59. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, Suri MFK, Kirmani JF, Hussein HM, et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med.* enero de 2007;25(1):32-8.
60. Mayer SA, Sacco RL, Shi T, Mohr JP. Neurologic deterioration in noncomatose patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. *Neurology.* agosto de 1994;44(8):1379-1379.

61. Belvís R, Cocho D, Martí-Fàbregas J, Pagonabarraga J, Aleu A, García-Bargo MD, et al. Benefits of a Prehospital Stroke Code System. *Cerebrovascular Diseases*. 2005;19(2):96-101.
62. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al. The ABCs of Measuring Intracerebral Hemorrhage Volumes. *Stroke*. agosto de 1996;27(8):1304-5.
63. Herold S, Kummer R, Jaeger Ch. Follow-up of spontaneous intracerebral haemorrhage by computed tomography. *J Neurol*. diciembre de 1982;228(4):267-76.
64. Kidwell CS, Saver JL, Villablanca JP, Duckwiler G, Fredieu A, Gough K, et al. Magnetic Resonance Imaging Detection of Microbleeds Before Thrombolysis. *Stroke*. enero de 2002;33(1):95-8.
65. Gazzola S, Aviv RI, Gladstone DJ, Mallia G, Li V, Fox AJ, et al. Vascular and Nonvascular Mimics of the CT Angiography “Spot Sign” in Patients With Secondary Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. abril de 2008;39(4):1177-83.
66. Langhorne P, Fearon P, Ronning OM, Kaste M, Palomaki H, Vemmos K, et al. Stroke Unit Care Benefits Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. noviembre de 2013;44(11):3044-9.
67. Langhorne P, Ramachandra S. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 23 de abril de 2020;
68. Diringer MN, Edwards DF. Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*. marzo de 2001;29(3):635-40.
69. Terent A, Asplund K, Farahmand B, Henriksson KM, Norrving B, Stegmayr B, et al. Stroke unit care revisited: who benefits the most? A cohort study of 105 043 patients in Riks-Stroke, the Swedish Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 de agosto de 2009;80(8):881-7.
70. Maas MB, Nemeth AJ, Rosenberg NF, Kosteva AR, Prabhakaran S, Naidech AM. Delayed intraventricular hemorrhage is common and worsens outcomes in intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2 de abril de 2013;80(14):1295-9.

71. Maas MB, Rosenberg NF, Kosteva AR, Bauer RM, Guth JC, Liotta EM, et al. Surveillance neuroimaging and neurologic examinations affect care for intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 9 de julio de 2013;81(2):107-12.
72. Teasdale G, Jennett B. ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS. *The Lancet*. julio de 1974;304(7872):81-4.
73. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. julio de 1989;20(7):864-70.
74. Montaner J. Correspondencia: NIH stroke scale and its adaptation to Spanish. Vol. 21, *Neurología*. 2006.
75. Maas MB, Berman MD, Guth JC, Liotta EM, Prabhakaran S, Naidech AM. Neurochecks as a Biomarker of the Temporal Profile and Clinical Impact of Neurologic Changes after Intracerebral Hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. septiembre de 2015;24(9):2026-31.
76. Lord AS, Gilmore E, Choi HA, Mayer SA. Time Course and Predictors of Neurological Deterioration After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. marzo de 2015;46(3):647-52.
77. McLaughlin DC, Hartjes TM, Freeman WD. Sleep Deprivation in Neurointensive Care Unit Patients From Serial Neurological Checks: How Much Is Too Much? *Journal of Neuroscience Nursing*. agosto de 2018;50(4):205-10.
78. SAUKKONEN KA, VARPULA M, RÄSÄNEN P, ROINE RP, VOIPIO-PULKKI L - M., PETTILÄ V. The effect of emergency department delay on outcome in critically ill medical patients: evaluation using hospital mortality and quality of life at 6 months. *J Intern Med*. 16 de diciembre de 2006;260(6):586-91.
79. Moullaali TJ, Wang X, Martin RH, Shipes VB, Robinson TG, Chalmers J, et al. Blood pressure control and clinical outcomes in acute intracerebral haemorrhage: a preplanned pooled analysis of individual participant data. *Lancet Neurol*. septiembre de 2019;18(9):857-64.
80. Manning L, Hirakawa Y, Arima H, Wang X, Chalmers J, Wang J, et al. Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. abril de 2014;13(4):364-73.

81. Middleton S, Coughlan K, Mnatzaganian G, Low Choy N, Dale S, Jammali-Blasi A, et al. Mortality Reduction for Fever, Hyperglycemia, and Swallowing Nurse-Initiated Stroke Intervention. *Stroke*. mayo de 2017;48(5):1331-6.
82. Fogelholm R. Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral haemorrhage: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 de marzo de 2005;76(3):349-53.
83. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine*. 26 de marzo de 2009;360(13):1283-97.
84. Kimura K, Iguchi Y, Inoue T, Shibasaki K, Matsumoto N, Kobayashi K, et al. Hyperglycemia independently increases the risk of early death in acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci*. abril de 2007;255(1-2):90-4.
85. Schwarz S, Häfner K, Aschoff A, Schwab S. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 25 de enero de 2000;54(2):354-354.
86. Hervella P, Rodríguez-Yáñez M, Pumar JM, Ávila-Gómez P, da Silva-Candal A, López-Loureiro I, et al. Antihyperthermic treatment decreases perihematoma hypodensity. *Neurology*. 21 de abril de 2020;94(16).
87. Mehta A, Zusman BE, Choxi R, Shutter LA, Yassin A, Antony A, et al. Seizures After Intracerebral Hemorrhage: Incidence, Risk Factors, and Impact on Mortality and Morbidity. *World Neurosurg*. abril de 2018;112:e385-92.
88. Guo X, Zhong R, Han Y, Zhang H, Zhang X, Lin W. Incidence and relevant factors for seizures after spontaneous intracerebral hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. octubre de 2022;101:30-8.
89. Bahrmann P, Wehling M, Ropers D, Flohr J, Leischker A, Röther J. [Optimal stroke prevention in the geriatric patient with atrial fibrillation: position paper of an interdisciplinary expert panel]. *MMW Fortschr Med*. 9 de octubre de 2014;156 Suppl 3:84-8.
90. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest*. febrero de 2012;141(2):e419S-e496S.

91. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. agosto de 2013;382(9891):516-24.
92. Middleton S, McElduff P, Ward J, Grimshaw JM, Dale S, D'Este C, et al. Implementation of evidence-based treatment protocols to manage fever, hyperglycaemia, and swallowing dysfunction in acute stroke (QASC): a cluster randomised controlled trial. *The Lancet*. noviembre de 2011;378(9804):1699-706.
93. Titsworth WL, Abram J, Fullerton A, Hester J, Guin P, Waters MF, et al. Prospective Quality Initiative to Maximize Dysphagia Screening Reduces Hospital-Acquired Pneumonia Prevalence in Patients With Stroke. *Stroke*. noviembre de 2013;44(11):3154-60.
94. Godoy DA, Núñez-Patiño RA, Zorrilla-Vaca A, Ziai WC, Hemphill JC. Intracranial Hypertension After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence and Mortality Rate. *Neurocrit Care*. 18 de agosto de 2019;31(1):176-87.
95. Ye H, Su Y. Hemodynamic effects of mannitol infusion in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Acta Cir Bras*. febrero de 2013;28(2):106-11.
96. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al. Recombinant Activated Factor VII for Acute Intracerebral Hemorrhage. *New England Journal of Medicine*. 24 de febrero de 2005;352(8):777-85.
97. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, et al. Efficacy and Safety of Recombinant Activated Factor VII for Acute Intracerebral Hemorrhage. *New England Journal of Medicine*. 15 de mayo de 2008;358(20):2127-37.
98. Dowlathshahi D, Butcher KS, Asdaghi N, Nahirniak S, Bernbaum ML, Giulivi A, et al. Poor Prognosis in Warfarin-Associated Intracranial Hemorrhage Despite Anticoagulation Reversal. *Stroke*. julio de 2012;43(7):1812-7.
99. Tereshchenko LG, Henrikson CA, Cigarroa J, Steinberg JS. Comparative Effectiveness of Interventions for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Network Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 6 de mayo de 2016;5(5).

100. Christensen H, Cordonnier C, Kõrv J, Lal A, Ovesen C, Purrucker JC, et al. European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. *Eur Stroke J.* 14 de diciembre de 2019;4(4):294-306.
101. Steiner T, Poli S, Griebel M, Hüsing J, Hajda J, Freiburger A, et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol.* mayo de 2016;15(6):566-73.
102. Steiner T, Köhrmann M, Schellinger PD, Tsivgoulis G. Non-Vitamin K Oral Anticoagulants Associated Bleeding and Its Antidotes. *J Stroke.* 30 de septiembre de 2018;20(3):292-301.
103. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, Grond M, Abdalla Y, Althaus K, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – A national case collection. *International Journal of Stroke.* 24 de junio de 2017;12(4):383-91.
104. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, Grond M, Abdalla Y, Abraham A, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany—Updated series of 120 cases. *International Journal of Stroke.* 19 de agosto de 2020;15(6):609-18.
105. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol.* mayo de 2008;7(5):391-9.
106. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al. Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *New England Journal of Medicine.* 20 de junio de 2013;368(25):2355-65.
107. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage*. *Crit Care Med.* febrero de 2010;38(2):637-48.
108. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *New England Journal of Medicine.* 15 de septiembre de 2016;375(11):1033-43.
109. Steiner T, Salman RAS, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al. European Stroke Organisation (ESO) Guidelines for the Management of Spontaneous

- Intracerebral Hemorrhage. *International Journal of Stroke*. 24 de octubre de 2014;9(7):840-55.
110. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. julio de 2015;46(7):2032-60.
 111. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Butcher KS, Boviatsis E, Triantafyllou N, Rizos I, et al. Intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 21 de octubre de 2014;83(17):1523-9.
 112. Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, Silvestrini M. How Should We Lower Blood Pressure after Cerebral Hemorrhage? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovascular Diseases*. 2017;43(5-6):207-13.
 113. Carcel C, Wang X, Sato S, Stapf C, Sandset EC, Delcourt C, et al. Degree and Timing of Intensive Blood Pressure Lowering on Hematoma Growth in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. junio de 2016;47(6):1651-3.
 114. Song L, Chen C, Chen X, Guo Y, Liu F, Lin Y, et al. INTensive ambulance-delivered blood pressure Reduction in hyper-ACute stroke Trial (INTERACT4): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 6 de diciembre de 2021;22(1):885.
 115. Huttner HB, Tognoni E, Bardutzky J, Hartmann M, Köhrmann M, Kanter I -C., et al. Influence of intraventricular fibrinolytic therapy with rt-PA on the long-term outcome of treated patients with spontaneous basal ganglia hemorrhage: a case-control study. *Eur J Neurol*. 26 de abril de 2008;15(4):342-9.
 116. Hanley DF, Lane K, McBee N, Ziai W, Tuhim S, Lees KR, et al. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. *The Lancet*. febrero de 2017;389(10069):603-11.
 117. Staykov D, Kuramatsu JB, Bardutzky J, Volbers B, Gerner ST, Kloska SP, et al. Efficacy and safety of combined intraventricular fibrinolysis with lumbar drainage for prevention of permanent shunt dependency after intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement: A randomized trial and individual patient data meta-analysis. *Ann Neurol*. 24 de enero de 2017;81(1):93-103.

118. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *The Lancet*. enero de 2005;365(9457):387-97.
119. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *The Lancet*. agosto de 2013;382(9890):397-408.
120. Sondag L, Schreuder FHBM, Boogaarts HD, Rovers MM, Vandertop WP, Dammers R, et al. Neurosurgical Intervention for Supratentorial Intracerebral Hemorrhage. *Ann Neurol*. 30 de agosto de 2020;88(2):239-50.
121. Li M, Mu F, Su D, Han Q, Guo Z, Chen T. Different surgical interventions for patients with spontaneous supratentorial intracranial hemorrhage: A network meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. enero de 2020;188:105617.
122. Bhaskar M, Kumar R, Ojha B, Singh S, Verma N, Verma R, et al. A randomized controlled study of operative versus nonoperative treatment for large spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Neurol India*. 2017;65(4):752.
123. Witsch J, Neugebauer H, Zweckberger K, Jüttler E. Primary cerebellar haemorrhage: Complications, treatment and outcome. *Clin Neurol Neurosurg*. julio de 2013;115(7):863-9.
124. de Oliveira Manoel AL. Surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Crit Care*. 7 de diciembre de 2020;24(1):45.
125. Poon MTC, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 de junio de 2014;85(6):660-7.
126. Rost NS, Smith EE, Chang Y, Snider RW, Chanderraj R, Schwab K, et al. Prediction of Functional Outcome in Patients With Primary Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. agosto de 2008;39(8):2304-9.
127. Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH Score. *Stroke*. abril de 2001;32(4):891-7.

128. Pancorbo O, Sanjuan E, Rodríguez-Samaniego MT, Miñarro O, Simonetti R, Olivé-Gadea M, et al. Enhancing blood pressure management protocol implementation in patients with acute intracerebral haemorrhage through a nursing-led approach: A retrospective cohort study. *J Clin Nurs*. 20 de abril de 2024;33(4):1398-408.
129. Rodriguez-Luna D, Pancorbo O, Llull L, Silva Y, Prats-Sanchez L, Muchada M, et al. Effects of Achieving Rapid, Intensive, and Sustained Blood Pressure Reduction in Intracerebral Hemorrhage Expansion and Functional Outcome. *Neurology*. 14 de mayo de 2024;102(9).
130. Rankin J. Cerebral Vascular Accidents in Patients over the Age of 60: II. Prognosis. *Scott Med J*. 25 de mayo de 1957;2(5):200-15.
131. Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, Anderson CS. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *The Lancet*. octubre de 2018;392(10154):1257-68.
132. Parry-Jones AR, Sammut-Powell C, Paroutoglou K, Birleson E, Rowland J, Lee S, et al. An Intracerebral Hemorrhage Care Bundle Is Associated with Lower Case Fatality. *Ann Neurol*. 16 de octubre de 2019;86(4):495-503.
133. Wang X, Yang J, Moullaali TJ, Sandset EC, Woodhouse LJ, Law ZK, et al. Influence of Time to Achieve Target Systolic Blood Pressure on Outcome After Intracerebral Hemorrhage: The Blood Pressure in Acute Stroke Collaboration. *Stroke*. abril de 2024;55(4):849-55.
134. Li Q, Warren AD, Qureshi AI, Morotti A, Falcone GJ, Sheth KN, et al. Ultra-Early Blood Pressure Reduction Attenuates Hematoma Growth and Improves Outcome in Intracerebral Hemorrhage. *Ann Neurol*. agosto de 2020;88(2):388-95.
135. Tanaka E, Koga M, Kobayashi J, Kario K, Kamiyama K, Furui E, et al. Blood Pressure Variability on Antihypertensive Therapy in Acute Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. agosto de 2014;45(8):2275-9.
136. de Havenon A, Majersik JJ, Stoddard G, Wong KH, McNally JS, Smith AG, et al. Increased Blood Pressure Variability Contributes to Worse Outcome After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. agosto de 2018;49(8):1981-4.
137. Fant GN, Lakomy JM. Timeliness of Nursing Care Delivered by Stroke Certified Registered Nurses as Compared to Non-Stroke Certified Registered Nurses to

- Hyperacute Stroke Patients. *Journal of Neuroscience Nursing*. febrero de 2019;51(1):54-9.
138. Han KT, Kim SJ, Jang SI, Kim SJ, Lee SY, Lee HJ, et al. Positive correlation between care given by specialists and registered nurses and improved outcomes for stroke patients. *J Neurol Sci*. junio de 2015;353(1-2):137-42.
139. Reynolds SS, Murray LL, McLennon SM, Bakas T. Implementation of a Stroke Competency Program to Improve Nurses' Knowledge of and Adherence to Stroke Guidelines. *Journal of Neuroscience Nursing*. diciembre de 2016;48(6):328-35.

11. ANEXOS

11.1. Escalas

11.1.1. Escala coma de Glasgow (72)

Apertura ocular

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

Respuesta verbal

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

Respuesta motora

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

11.1.2. Escala de ictus del *National Institute of Health* (NIHSS) (73,74)

Versión española simplificada de la NIHSS.

1a. Nivel de conciencia

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

1b. Preguntas LOC

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

1c. Órdenes LOC

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

2 Mirada

0. Normal
1. Parálisis parcial de la mirada
2. Desviación oculocefálica

3 Campos visuales

0. Sin déficits campimétricos
1. Cuadrantanopsia
2. Hemianopsia homónima
3. Hemianopsia homónima bilateral, ceguera

4 Parálisis facial

0. Movimientos normales y simétricos
1. Paresia ligera
2. Parálisis parcial
3. Parálisis completa

- 5 Motor. Brazo (5a. izquierdo, 5b. derecho)
 0. No claudica
 1. Claudica
 2. Algún esfuerzo contra gravedad
 3. Sin esfuerzo contra gravedad
 4. Ningún movimiento
- 6 Motor. Pierna (6a. izquierdo, 6b. derecho)
 0. No claudica
 1. Claudica
 2. Algún esfuerzo contra gravedad
 3. Sin esfuerzo contra gravedad
 4. Ningún movimiento
- 7 Ataxia de miembros
 0. Ausente
 1. Presente en una extremidad
 2. Presente en dos extremidades
- 8 Sensibilidad
 0. Normal
 1. Hipoestesia ligera a moderada
 2. Hipoestesia severa o anestesia
- 9 Lenguaje
 0. Normal
 1. Afasia ligera a moderada
 2. Afasia severa
 3. Afasia global o mutismo
- 10 Disartria
 0. Articulación normal
 1. Ligera a moderada
 2. Severa o anartria
- 11 Extinción e inatención (negligencia)
 0. Sin anormalidad
 1. Parcial (solo una modalidad afecta)
 2. Completa (más de una modalidad)

11.1.3. Escala modificada de Rankin (mRS) (130)

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