



**Universidad de Granada**  
**Facultad de Medicina**  
**Departamento de Medicina**  
**Tesis doctoral**

**EVALUACIÓN DE LA INTERVENCIÓN  
QUIRÚRGICA EN PACIENTES CON  
HEMORRAGIA INTRACEREBRAL  
ESPONTÁNEA SUPRATENTORIAL CON  
EXTENSIÓN INTRAVENTRICULAR**

por

David Rodríguez Rubio

Dirigida por Don Javier Gómez Jiménez y Don Ricardo Rivera Fernández.

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: David Rodríguez Rubio  
ISBN: 978-84-9125-846-9  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/43633>

Granada, Enero, 2016

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Medicina**

El Doctor Javier Gómez Jiménez, Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Granada,

**certifica:** que D. David Rodríguez Rubio, licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado “Evaluación de la intervención quirúrgica en pacientes con hemorragia intracerebral espontánea supratentorial con extensión intraventricular”, el cual reúne las condiciones adecuadas para ser presentado como Tesis Doctoral.

Fdo: Prof. J. Gómez Jiménez

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Medicina**

El Doctor Ricardo Rivera Fernández, Jefe de Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de la Serranía de Ronda,

**certifica:** que D. David Rodríguez Rubio, licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado “Evaluación de la intervención quirúrgica en pacientes con hemorragia intracerebral espontánea supratentorial con extensión intraventricular”, el cual reúne las condiciones adecuadas para ser presentado como Tesis Doctoral.

Fdo: Dr. R. Rivera Fernández



A mi tía, Paquita, que me enseñó a leer

A mi padre, José Juan, que nos sigue regalando bondad y simpatía

A mis hijos, Laura y Daniel, que llenan de sentido y felicidad mi vida

## **AGRADECIMIENTOS**

Esta tesis debe su existencia a la Dra. Encarnación Castillo Lorente, que puso en marcha la idea y ha impulsado con entusiasmo su elaboración. Encarna es todo un ejemplo de tesón y generosidad en medio de la depredación y zancadilla que por desgracia muchas veces enturbian la vida profesional hospitalaria. No tengo palabras para expresar todo el agradecimiento que siento hacia ella.

El Dr. Ricardo Rivera Fernández creó este proyecto y diseñó sus bases metodológicas. Su sabiduría científica e infinita paciencia para corregir mis errores han hecho posible esta tesis.

El Dr. Javier Gómez Jiménez me ha ayudado de modo inestimable en la corrección del texto y en los trámites administrativos con la Universidad de Granada. Su humanidad y accesibilidad como docente siguen estando entre mis recuerdos imborrables de la carrera.

El Dr. Jesús Lafuente Baraza aportó la desinteresada revisión del texto, excelentes consejos y gran ayuda para su publicación en forma de artículo de revista. Son ya casi veinte años compartiendo con él los buenos y malos momentos de la vida dentro y fuera del quirófano, y me siento privilegiado con su amistad.

Professor David Mendelow has been a constant source of inspiration since I met him in 1999. My gratitude to his neurosurgical and human teaching is endless.

Also I want to express my gratitude to all my neurosurgical and professional colleagues in Manchester, from consultants to registrars, from nurses to medical secretaries, specially to those involved in the “spinal side”: John Leach, Joshi George, Alan Hewitt, Adarsh Nadiq, Matt Bailey, Jim Walkden and Debbie Deakin. They treated me with respect and confidence and gave me back an invaluable professional dignity in a tough moment of my life. I feel pleased and privileged of having met all of them.

No puedo dejar de agradecer a Antonio y Carmen su inestimable ayuda con los trámites burocráticos de esta tesis.

Finalmente quiero dar las gracias a toda mi familia y amigos por el constante cariño, apoyo y comprensión que me han dado durante la elaboración de esta tesis, y sin los cuales nunca hubiera sido posible su redacción.





## **ABREVIATURAS**

AAC	angiopatía amiloide cerebral
AAS	ácido acetil salicílico
ACO	anticoagulante oral
ACV	accidente cerebrovascular
AHA	American Heart Association (asociación americana del corazón)
APACHE	(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)
ASA	American Stroke Association (asociación americana del accidente cerebrovascular)
ATACH	Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (estudio sobre el tratamiento antihipertensivo en la hemorragia cerebral aguda)
AVK	antagonista de la vitamina K
cc	centímetro cúbico
cm	centímetro
CCP	concentrado de complejo protrombínico
CD	craniectomía descompresiva
CEIs-SSPA	Comités Ética de la Investigación del Sistema Sanitario Público de Andalucía
CI	cápsula interna
CLEAR-IVH	Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of IVH (ensayo clínico para la evaluación de la resolución acelerada de la hemorragia intraventricular por lisis del coágulo)
CLOTS	Clots in Legs Or sTockings after Stroke, ensayo clínico sobre trombosis en extremidades inferiores tras accidente cerebrovascular

DVE	drenaje ventricular externo
ECG	electrocardiograma
EEG	electroencefalograma
EP	embolismo pulmonar
e.s.	estadísticamente significativa
FEIBA	factor eight inhibitor bypassing activity (actividad de corrección del inhibidor del factor VIII)
FSC	flujo sanguíneo cerebral
GCS	Glasgow Coma Score (escala o puntuación del coma de Glasgow)
GOSE	Glasgow Outcome Score Extended (escala o puntuación pronóstica de Glasgow extendida a 8 puntos)
h	horas
HBPM	heparina de bajo peso molecular
HC	historia clínica
HIE	hemorragia intracerebral espontánea
HR	hazard ratio (cociente de riesgos instantáneos)
HSA	hemorragia subaracnoidea
HTA	hipertensión arterial
IC	intervalo de confianza
ICH	intracerebral hemorrhage (hemorragia intracerebral)
IQ	intervención quirúrgica
INR	international normalized ratio (razón normalizada internacional)
INTERACT2	INTensive blood pressure Reduction in Acute Cerebral haemorrhage Trial 2 (ensayo clínico sobre reducción de la presión arterial en la hemorragia cerebral aguda)
IVH	intraventricular hemorrhage (hemorragia intraventricular)

LCR	líquido cefalorraquídeo
LET	limitación del esfuerzo terapéutico
MAV	malformación arteriovenosa
MeSH	Medical Subject Headings (descriptores en ciencias de la salud)
MIS	minimally invasive surgery (cirugía mínimamente invasiva)
MISTIE	Minimally Invasive Surgery plus recombinant Tissue-type plasminogen activator for ICH Evacuation trial (ensayo clínico sobre cirugía mínimamente invasiva más activador tisular recombinante del plasminógeno para la evacuación de la hemorragia intracerebral)
mg	milígramo
min	minuto
mmHg	milímetros de mercurio
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale (escala de ictus del instituto nacional de la salud)
n.s.	no significativa
OR	odds ratio (razón de probabilidades)
PA	presión arterial
PaCO <sub>2</sub>	presión parcial de CO <sub>2</sub> en sangre arterial
PAS	presión arterial sistólica
PFC	plasma fresco congelado
PIC	presión intracraneal
PPC	presión de perfusión cerebral
PROGRESS	Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study (estudio sobre protección con perindopril contra la recurrencia del ictus)
RCP	reanimación cardiopulmonar

rFVIIa	recombinant activated factor VII (factor VII recombinante activado)
rtPA	recombinant tissue plasminogen activator (activador tisular recombinante del plasminógeno)
RM	resonancia magnética
ROC	Receiver Operating Characteristic (característica operativa del receptor)
SEM	servicio de emergencias médicas
SNG	sonda nasogástrica
SPS3	Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (estudio para la prevención secundaria de pequeños accidentes cerebrovasculares subcorticales)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (paquete estadístico para las ciencias sociales)
STICH	Surgical Trial in IntraCerebral Haemorrhage (ensayo clínico sobre cirugía de la hemorragia intracerebral)
TAC, TC	tomografía axial computarizada
TCE	traumatismo craneoencefálico
TTPA	tiempo de tromboplastina parcial activada
TVP	trombosis venosa profunda
UBE	unidad de bebida estándar
UCI	unidad de cuidados intensivos
VCI	vena cava inferior
vs.	versus (contra, frente a)

# ÍNDICE

<b>1. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.....</b>	<b>1</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>4</b>
2.1.-DEFINICIÓN. EPIDEMIOLOGÍA. MAGNITUD DEL PROBLEMA .....	5
2.2.-ETIOLOGÍA.....	8
2.2.1.-CAUSAS PRIMARIAS .....	8
2.2.2.-CAUSAS SECUNDARIAS .....	10
2.3.-FISIOPATOLOGÍA .....	12
2.3.1.-HEMORRAGIA INTRAPARENQUIMATOSA.....	12
2.3.2.-HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR .....	14
2.4.-EVALUACIÓN .....	15
2.4.1.-CLÍNICA.....	15
2.4.2.-NEUROIMAGEN.....	16
2.4.2.1.-TAC .....	16
2.4.2.1.1.-LOCALIZACIÓN DEL HEMATOMA .....	17
2.4.2.1.2.-VOLUMEN DEL HEMATOMA.....	17
2.4.2.1.3.-HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR E HIDROCEFALIA .....	18
2.4.2.2.-ANGIOTAC Y PRUEBAS NO IVASIVAS CON CONTRASTE.....	20
2.4.2.3.-RM.....	21
2.4.2.4.-ANGIOGRAFÍA CEREBRAL .....	21
2.4.3.- MODELOS PREDICTIVOS.....	22
2.4.3.1.-ICH SCORE .....	22
2.4.3.2.-GLASGOW COMA SCORE .....	23

2.5.- TRATAMIENTO DE LA HIE .....	24
2.5.1.-GENERALIDADES .....	24
2.5.2.-TRATAMIENTO MÉDICO .....	25
2.5.2.1.-INGRESO Y CUIDADOS DE ENFERMERÍA .....	26
2.5.2.2.-SOPORTE VITAL Y MANEJO DE COMPLICACIONES MÉDICAS .....	27
2.5.2.3.-MANEJO DE LA TENSIÓN ARTERIAL.....	29
2.5.2.4.-CONTROL DE LA GLUCEMIA.....	32
2.5.2.5.-CONTROL DE LA TEMPERATURA.....	33
2.5.2.6.-MANEJO DE LAS CRISIS CONVULSIVAS .....	34
2.5.2.7.-MANEJO DE LA HEMOSTASIA.....	36
2.5.2.8.-PREVENCIÓN DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y DEL EMBOLISMO PULMONAR.....	40
2.5.2.9.-MONITORIZACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA PRESIÓN INTRACRANEAL.....	42
2.5.3.-TRATAMIENTO QUIRÚRGICO .....	45
2.5.3.1.-CRANEOTOMÍA Y EVACUACIÓN.....	46
2.5.3.2.-CRANIECTOMÍA .....	52
2.5.3.3.-EVACUACIÓN QUIRÚRGICA MÍNIMAMENTE INVASIVA .....	53
2.5.3.4.-MOMENTO DE LA CIRUGÍA.....	54
2.6.-LA HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL ESPONTÁNEA .....	54
2.7.-LIMITACIÓN DEL ESFUERZO TERAPÉUTICO .....	56
2.8.-PREVENCIÓN .....	57
2.8.1.-FACTORES DE RIESGO .....	58
2.8.1.1.-MANEJO DE LA PA .....	59

2.8.1.2.-MEDICACIÓN ANTITROMBÓTICA.....	60
2.9.-REHABILITACIÓN Y RECUPERACIÓN .....	64
2.10.-FUTURO .....	65
<b>3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>67</b>
3.1.-HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	68
3.2.-OBJETIVOS .....	69
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>70</b>
4.1.-DISEÑO DEL ESTUDIO.....	71
4.2.-HOSPITALES.....	72
4.3.-CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN .....	73
4.4.-DATOS RADIOLÓGICOS .....	73
4.5.-DATOS DE LABORATORIO.....	74
4.6.-CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN .....	74
4.7.-NIVEL DE GRAVEDAD. APACHE .....	75
4.8.- GRADO DE AFECTACIÓN NEUROLÓGICA.....	78
4.8.1.-ESCALA DE COMA DE GLASGOW .....	79
4.8.2.-EVALUACIÓN PUPILAR .....	80
4.9.-PROCEDIMIENTOS REALIZADOS Y MODALIDADES DE TRATAMIENTO .....	81
4.10.- CIRUGÍA .....	82
4.11.- EVOLUCIÓN CLÍNICA .....	83
4.12.-PROTOCOLO, CRONOGRAMA Y PROCEDIMIENTO DE RECOGIDA DE DATOS	83
4.13.-NORMAS DE CUMPLIMIENTO ÉTICO Y DE CONFIDENCIALIDAD.....	86
4.14.-MÉTODOS ESTADÍSTICOS.....	87
4.14.1.-MÉTODOS DESCRIPTIVOS GENERALES .....	87



4.14.2.-MÉTODOS ANALÍTICOS UNIVARIANTES .....	88
4.14.3.-MÉTODOS DE ANÁLISIS MULTIVARIANTE .....	89
4.14.4.-ESTUDIO DE PROPENSIÓN .....	89
4.15.-PROGRAMAS ESTADÍSTICOS .....	90
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>91</b>
5.1.-DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA .....	92
5.2.-ANÁLISIS UNIVARIABLE DE LA RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD Y RESTO DE VARIABLES .....	93
5.2.1.-RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD Y EDAD.....	93
5.2.2.-RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD Y NIVEL DE CONSCIENCIA .....	94
5.2.3.-RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD Y CAMBIOS PUPILARES AL INGRESO .	96
5.2.4.-RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD E ÍNDICE DE GRAVEDAD .....	98
5.2.5.-RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD Y LOCALIZACIÓN DEL HEMATOMA.....	99
5.2.6.-RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD Y VOLUMEN DEL HEMATOMA .....	99
5.2.7.-RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD Y HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR	100
5.2.8.-RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD E ICH SCORE.....	101
5.2.9.-RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD Y COLOCACIÓN DE DRENAJE VENTRICULAR EXTERNO .....	102
5.2.10.-RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD Y TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	103
5.2.11.-RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD Y DURACIÓN DE INGRESO EN UCI..	105
5.2.12.-RELACIÓN DE LA MORTALIDAD CON LA EDAD Y GCS CATEGORIZADAS EN INTERVALOS EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA O AUSENCIA DE HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR .....	108

5.3.-ANÁLISIS UNIVARIABLE DE LA RELACIÓN ENTRE HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR (IVH) Y RESTO DE VARIABLES .....	110
5.3.1.-RELACIÓN ENTRE IVH Y EDAD .....	110
5.3.2.-RELACIÓN ENTRE IVH Y NIVEL DE CONSCIENCIA.....	110
5.3.3.-RELACIÓN ENTRE IVH Y CAMBIOS PUPILARES AL INGRESO.....	111
5.3.4.-RELACIÓN ENTRE IVH E ÍNDICE DE GRAVEDAD.....	112
5.3.5.-RELACIÓN ENTRE IVH Y LOCALIZACIÓN DEL HEMATOMA .....	113
5.3.6.-RELACIÓN ENTRE IVH Y VOLUMEN DEL HEMATOMA.....	113
5.3.7.-RELACIÓN ENTRE IVH Y E ICH SCORE.....	114
5.3.8.-RELACIÓN ENTRE IVH Y TRATAMIENTO QUIRÚRGICO .....	115
5.3.9.-RELACIÓN ENTRE IVH Y DURACIÓN DE INGRESO EN UCI .....	115
5.3.10.-RELACIÓN ENTRE IVH Y MORTALIDAD DURANTE EL INGRESO EN UCI.....	116
5.3.11.-RELACIÓN ENTRE IVH Y MORTALIDAD HOSPITALARIA .....	117
5.4.-ANÁLISIS ESTRATIFICADO DE MORTALIDAD E INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA SEGÚN PRESENCIA O NO DE HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR .....	119
5.5.-ANÁLISIS MULTIVARIABLE.....	121
5.6.-RESULTADOS CON ÍNDICE DE PROPENSIÓN.....	123
5.6.1.- ANÁLISIS DE MORTALIDAD CON ÍNDICE DE PROPENSIÓN EN PACIENTES CON HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR.....	124
5.6.2.-ANÁLISIS DE MORTALIDAD CON ÍNDICE DE PROPENSIÓN EN PACIENTES SIN HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR .....	126
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>127</b>

6.1.-PAPEL DE LA CIRUGÍA EN LA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL ESPONTÁNEA CON EXTENSIÓN INTRAVENTRICULAR.....	128
6.2.- COINCIDENCIAS Y DISCORDANCIAS DE NUESTROS RESULTADOS CON LOS DE OTROS AUTORES .....	130
6.3.- SIGNIFICADO Y RELEVANCIA DE NUESTROS HALLAZGOS.....	133
6.4.-LIMITACIONES Y PUNTOS FUERTES DEL ESTUDIO .....	136
6.5.- INVESTIGACIÓN FUTURA.....	140
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>142</b>
<b>7. CONCLUSIONS .....</b>	<b>145</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>147</b>
<b>9. ANEXOS .....</b>	<b>179</b>
Anexo 1. Escala de Coma de Glasgow .....	180
Anexo 2. Causas de hemorragia intracerebral espontánea .....	181
Anexo 3. Definición de Clases y Niveles de Evidencia.....	182
Anexo 4. Escala NIHSS .....	183
Anexo 5. Escala funcional de Rankin modificada.....	184
Anexo 6. Escala pronóstica de Glasgow extendida a 8 puntos .....	185

Anexo 7. Recomendaciones AHA/ASA 2015 Clase I para la HIE .....	186
Anexo 8. Sistema de puntuación APACHE II .....	187

## **1. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.**

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

Probablemente el mayor desafío a la hora de abordar como neurocirujano el problema de la hemorragia intracerebral espontánea (HIE) sea el de la incertidumbre sobre la indicación quirúrgica. Sin menospreciar la pericia técnica necesaria para la evacuación de un hematoma espontáneo (sobre todo cuando subyace bajo él un aneurisma roto o una malformación arteriovenosa), podría decirse que una de las mayores dificultades para el cirujano en esta patología consiste en decidir qué pacientes deben operarse y cuándo.

El papel de la cirugía y sus indicaciones están mayormente consensuados en las HIE infratentoriales, donde mejor definidos están los criterios quirúrgicos y el momento en que debe realizarse la intervención, sin embargo las indicaciones de la cirugía para la HIE *supratentorial* varían ampliamente en todo el mundo, lo que refleja la incertidumbre sobre sus efectos <sup>(1)</sup>.

Aunque los resultados de los esperados ensayos clínicos STICH <sup>(2)</sup> y STICH II <sup>(3)</sup> no dejaron establecido de un modo claro la utilidad de la cirugía en términos de mejora de la supervivencia y de la funcionalidad del paciente con HIE supratentorial (y el nivel de evidencia disponible en la actualidad restringe la utilidad del tratamiento quirúrgico a subgrupos muy específicos), algunos meta-análisis realizados desde 2007 han puesto de manifiesto una tendencia hacia una menor mortalidad en los pacientes sometidos a cirugía frente a los pacientes tratados de forma conservadora <sup>(4-6)</sup>.

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

Mendelow y Unterberg <sup>(5)</sup>, en su meta-análisis de 2007 sobre 12 estudios prospectivos, randomizados y controlados (2365 pacientes) que evalúan el impacto de la intervención quirúrgica en la HIE supratentorial, encuentran una fuerte tendencia a disminuir la mortalidad (OR 0,85; IC 95% 0,71-1,02) existiendo un beneficio aparentemente significativo en los tres estudios en los que se identificaron HIE superficiales (lobares) en relación con la mortalidad y la discapacidad (OR 0,58; IC 95% 0,36-0,92). Prasad et al. <sup>(6)</sup> reunieron datos de diez ensayos (2059 pacientes) y observaron que la cirugía se asoció con una reducción significativa de las probabilidades de no supervivencia o dependencia (OR 0,71; IC 95% 0,58 a 0,88). En 2012, Gregson et al. <sup>(4)</sup> revisaron ocho ensayos (2186 pacientes), encontrando que la cirugía mejoraba el pronóstico cuando se realizaba dentro de las primeras 8 horas del sangrado ( $p = 0,003$ ), cuando el volumen del hematoma quedaba en un rango de 20 a 50 cc ( $p = 0,004$ ), el Glasgow Coma Score era de 9 a 12 ( $p = 0,0009$ ), o el paciente tenía una edad entre 50 y 69 años ( $p = 0,01$ ).

Esta incertidumbre en la práctica clínica habitual y la existencia de meta-análisis que apuntaban hacia una mejoría con el tratamiento quirúrgico, nos hizo plantear un estudio en el que analizaremos el efecto de la cirugía en los pacientes con HIE supratentorial.

## **2. INTRODUCCIÓN.**



### **2.1.- DEFINICIÓN. EPIDEMIOLOGÍA. MAGNITUD DEL PROBLEMA.**

La hemorragia intracerebral espontánea (HIE), definida como aquella no relacionada con antecedente traumático o quirúrgico, es un problema relevante de salud pública, con una incidencia anual de 10 a 30 casos por 100.000 habitantes <sup>(7,8)</sup>, lo que supone aproximadamente el doble que la hemorragia subaracnoidea (HSA). Constituye el 10-15% de los 15 millones de accidentes cerebrovasculares (ACVs) que se registran cada año en el mundo <sup>(9,10)</sup>, siendo la segunda causa más frecuente de ACV y la más mortal. En España la incidencia se estima en 10-20 casos por 100.000 habitantes/año, siendo más frecuente en varones mayores de 65 años <sup>(11-13)</sup>.

Además no es sólo un problema de salud frecuente, sino creciente, habiéndose observado un incremento del 18% en los ingresos hospitalarios por esta patología <sup>(14)</sup>, hecho atribuible entre otros factores al envejecimiento de la población <sup>(15)</sup>.

El problema es aún más relevante si nos centramos en determinados grupos de riesgo: la incidencia de HIE aumenta de modo significativo a partir de los 55 años y se dobla desde ahí con cada década de la vida hasta la edad de más de 80 años, donde la incidencia es 25 veces mayor que en la década previa <sup>(16)</sup>. El riesgo relativo en pacientes de más de 70 años es 7.

La HIE adquiere también una mayor magnitud como problema en otros grupos de población específicos, como en los varones, en la raza negra (puede que debido a la mayor prevalencia de hipertensión arterial) y oriental, o en los pacientes que han sufrido un ACV previo (sea del tipo que fuere), donde aumenta el riesgo de padecer una HIE 23 veces <sup>(8)</sup>. Tanto el consumo de

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

alcohol reciente (entre las 24 horas y los 7 días precedentes a la HIE) como el crónico aumentan el riesgo de HIE: >3 unidades de bebida estándar (UBE) al día (el equivalente en España a 30 gramos de alcohol puro) aumentan el riesgo de HIE 7 veces <sup>(17,18)</sup>. El consumo de cocaína, anfetaminas, fenciclidina y otras drogas simpaticomiméticas (incluso algunos descongestionantes nasales y suplementos dietéticos que buscan disminuir el apetito) aumentan también el riesgo de HIE, como lo hace la disfunción hepática debido a la alteración de la hemostasia que provocan la trombocitopenia y la disminución de los factores de la coagulación propias de la hepatopatía <sup>(16)</sup>.

Pero es en el paciente con hipertensión arterial (HTA) donde el problema de la HIE alcanza la mayor relevancia porcentual: el 72% de los casos de HIE se dan en hipertensos conocidos <sup>(16,19)</sup>. La HTA es considerada por otro lado una causa controvertida ya que aunque se encuentra en el 91% de los pacientes en el momento de la hemorragia, una elevación aguda de la presión intracraneal (PIC) como consecuencia de la hemorragia podría precipitar la HTA (como parte de la triada de Cushing HTA-bradicardia-irregularidad respiratoria), siendo así consecuencia y no causa de la HIE. Además la activación del sistema neuroendocrino provocada por la situación de estrés eleva la presión arterial (PA), y no hay que olvidar que tanto HIE como HTA aumentan su incidencia con la edad (el 66% de los pacientes de >65 años tienen HTA), lo que añade otro factor de confusión. Donde sí es probablemente la HTA un factor de riesgo primario es en la HIE pontina y cerebelosa, pero no lo es probablemente en al menos un 35% de la hemorragias de ganglios basales. La odds ratio (OR) para la HTA en estudios <sup>(16,20)</sup> de casos y controles es de 3,68 (IC 95% 2,52-5,38).

La HIE es una patología grave, con un alto nivel de morbimortalidad a corto y largo plazo. Entre los pacientes con ACV, la tasa de mortalidad más alta se observa en aquellos con HIE, siendo a los 30 días cercana al 50% <sup>(7)</sup>, y únicamente un 38% de los afectados por HIE sobreviven al año del episodio. Más de dos tercios de los supervivientes desarrollan algún grado de incapacidad permanente, y sólo un 20% de pacientes son independientes a los 6 meses de la HIE <sup>(7, 21-23)</sup>.

La HIE es una urgencia médica, siendo crucial su diagnóstico y su manejo protocolizado rápido, porque el deterioro de estos pacientes es común en las primeras horas después de la presentación. Más del 20% experimentarán un descenso de 2 o más puntos en la escala o puntuación del coma de Glasgow <sup>(24)</sup> (Glasgow Coma Score, GCS, Anexo 1) entre la valoración prehospitalaria por el Servicio de Emergencias Médicas (SEM) y la valoración inicial en el Servicio de Urgencias <sup>(25)</sup>, habiéndose observado además que entre el 15 y el 23% de los pacientes que llegan al hospital continúan deteriorándose en las primeras horas tras su ingreso <sup>(26)</sup>. De hecho, es una observación de la semiología neurológica clásica el que normalmente el ACV hemorrágico progresa en su presentación clínica durante las primeras horas o minutos frente al ACV isquémico / embólico donde el déficit es máximo desde el comienzo.

El riesgo de deterioro neurológico precoz sumado a la alta tasa de morbimortalidad subrayan la necesidad de un tratamiento temprano agresivo, siendo necesaria la actuación conjunta de un equipo multidisciplinar que reúna además de especialistas de los mencionados SEM y Servicio de Urgencias, a

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

neurólogos, neurorradiólogos, intensivistas, neurocirujanos, hematólogos, rehabilitadores, enfermeros, cuidadores y fisioterapeutas <sup>(19)</sup>. Aunque la HIE ha sido tradicionalmente relegada tras el ACV isquémico y la HSA aneurismática en términos de evidencia procedente de guías de manejo y ensayos clínicos, la pasada década ha visto un marcado incremento en el número de estudios sobre manejo y medidas terapéuticas en la HIE. Es aquí donde la intervención quirúrgica ha sido uno de los objetos de mayor estudio y controversia.

### 2.2.- ETIOLOGÍA.

La HIE se divide en primaria (70-80% de los casos, englobando las HIE de origen hipertensivo y las causadas por angiopatía amiloide) o secundaria en función de la ausencia o presencia de un agente causal a corto plazo <sup>(23)</sup> (Anexo 2)

#### 2.2.1.- CAUSAS PRIMARIAS.

- **HTA.** La HIE hipertensiva se relaciona con lesiones en el endotelio y la capa media en la bifurcación de las pequeñas arterias y arteriolas perforantes (de < 300 µm de diámetro) procedentes de las arterias lenticuloestriadas en los ganglios basales, cambios que también ocurren en las bifurcaciones de las perforantes de la sustancia blanca subcortical, el tronco y el cerebelo. Ello explica las localizaciones preferentes en 11 series de HIE hipertensiva clásicamente descritas por Jelliger <sup>(27)</sup>: 64% en ganglios basales, 13% en sustancia blanca subcortical, 10-12% en tronco, 12% en cerebelo y 11% en tálamo. Los

sangrados parecen proceder de estas lesiones más que de la rotura de las deformidades de la pared clásicamente descritas como microaneurismas (o “aneurismas miliares”) de Charcot y Bouchard. En la también clásica descripción de Zülch <sup>(28)</sup> se encontró degeneración de la pared vascular en forma de cambios arterioscleróticos hialinizantes y microaneurismas en la práctica totalidad de necropsias de de pacientes fallecidos por HIE hipertensivas.

- **Angiopatía amiloide cerebral** (AAC, o angiopatía *congófila*). Se caracteriza por el depósito de proteína beta amiloide en la capa media de los pequeños vasos leptomeníngeos o corticales (especialmente en aquellos que penetran en la sustancia blanca) sin evidencia sistémica de amiloidosis. Debe sospecharse en pacientes con HIE lobares recurrentes, ya que con mucha menor probabilidad afectan a los ganglios basales o al tronco. La resonancia magnética (RM) con secuencia en eco de gradiente puede identificar en estos casos hemorragias petequiales en forma de depósitos de hemosiderina procedentes de pequeñas hemorragias corticales. Su incidencia aumenta con la edad, y se presenta en alrededor de un 50% de casos de HIE en mayores de 70 años (cuando es responsable sólo de un 10% de las HIE en la población global). Puede asociarse a factores genéticos, como ocurre en los portadores del alelo  $\epsilon 2$  o  $\epsilon 4$  de la apolipoproteína E <sup>(29)</sup>, y se ha visto que es más prevalente en

pacientes con síndrome de Down. Existe cierta relación entre la AAC y la enfermedad de Alzheimer, siendo el amiloide idéntico en ambas enfermedades. La AAC podría aumentar el riesgo de HIE potenciando el plasminógeno <sup>(30)</sup> (lo que sería especialmente relevante en pacientes que reciben activador tisular recombinante del plasminógeno –recombinant tissue plasminogen activator, rtPA- para tratar infarto de miocardio o ACV).

### 2.2.2.- CAUSAS SECUNDARIAS.

- **Anomalías vasculares**

- Malformación arteriovenosa (MAV), debiendo considerarse particularmente este potencial origen de HIE en la hemorragia lobar del paciente joven <sup>(31)</sup> y en la hemorragia cerebelosa en la que se descarta etiología hipertensiva.
- Aneurisma roto: Los aneurismas del polígono de Willis que se han hecho adherentes a la superficie cerebral por fibrosis derivada de la inflamación de previos microsangrados pueden presentarse como HIE en lugar de la clásica HSA.

- **Tumores cerebrales**

- Primarios, el glioblastoma es el en este grupo el más frecuentemente asociado a HIE <sup>(20)</sup>.
- Metastásicos. Las metástasis cerebrales más propensas a sangrar son las del coriocarcinoma

(60%), melanoma (40%), carcinoma renal y carcinoma broncogénico (9%, aunque la mayor prevalencia de éste último le convierten en el principal origen de sangrado metastásico cerebral).

- **Coagulopatía**

- Iatrogénica

- 1) Anticoagulación. La mortalidad de la HIE en los pacientes anticoagulados es de las más altas: 65%. El riesgo de presentar una HIE en este grupo es del 0,3% por año, pero si nos restringimos al grupo de ancianos (edad media 80 años) se eleva a 1,8% por año <sup>(32)</sup>.

- 2) Fibrinólisis. La incidencia de HIE sintomática en las primeras 36 horas de tratamiento con rtPA es del 6,4% en el ACV isquémico <sup>(33)</sup> y de 1,2-4% en el infarto de miocardio <sup>(34)</sup>.

- 3) Antiagregación: el ácido acetilsalicílico (AAS, aspirina) en dosis de 300 mg / 24 h presenta un riesgo de HIE de 0,2-0,8% por año <sup>(32)</sup>.

- Primaria: leucemia, trombocitopenia...

- **Alcohol y drogas.** Tanto el consumo de alcohol como el de drogas simpaticomiméticas aumentan el riesgo de HIE.

- **Síndrome de reperfusión.** El aumento agudo del flujo sanguíneo cerebral (de forma focal o global), sobre todo cuando ocurre sobre áreas previamente isquémicas puede

provocar HIE. La forma más frecuente en este grupo ocurre como transformación hemorrágica espontánea (o tras fibrinólisis) del infarto isquémico <sup>(33)</sup>, tras endarterectomía carotídea, tras reparación de cardiopatías congénitas, en ataques de migraña <sup>(35)</sup>...

- **Trombosis de senos venosos derales.**
- **Vasculitis / vasculopatías.**
- **Enfermedad de moyamoya.**
- **Diseción arterial.**
- **Embarazo.** El riesgo de HIE en el embarazo (incluyendo las primeras 6 semanas de puerperio), es de 1 por 9500 nacimientos. La causa más frecuente de HIE en la embarazada es la eclampsia (mortalidad del 6%, que a su vez es provocada en la mayoría de casos por la HIE), pero también se ha documentado ampliamente la HIE en embarazadas sin eclampsia <sup>(36)</sup>.
- **Otras / criptogénica.**

### 2.3.- FISIOPATOLOGÍA.

#### 2.3.1.- HEMORRAGIA INTRAPARENQUIMATOSA.

Toda estas causas provocan un daño cerebral primario (o directo) desde el momento del sangrado (ya sea por destrucción o compresión tisular), pero también un daño secundario sobre los tejidos que rodean al foco de hemorragia.



## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

Las áreas que rodean al hematoma se caracterizan por edema, apoptosis, necrosis y presencia de células inflamatorias <sup>(9)</sup>. El hematoma lesiona provocando una disrupción mecánica de las neuronas y la glía, pero también una deformación mecánica que produce oligohemia, liberación de neurotransmisores, disfunción mitocondrial y despolarización de la membrana. Dependiendo de la severidad de la disfunción mitocondrial, el resultado de la lesión variará desde una supresión metabólica temporal hasta la necrosis.

La lesión secundaria se inicia con los productos de la cascada de la coagulación (en particular la trombina, que activa la microglia a las 4 horas tras la lesión) y con los resultantes de la degradación de la hemoglobina. La activación de la microglia libera sustancias que dañan la barrera hematoencefálica provocando edema vasogénico y apoptosis tanto en las neuronas como en la glía.

A pesar de los mecanismos de hemostasia y del tapón mecánico que constituye el hematoma en sí, un 73% de los pacientes presentan crecimiento del hematoma en las 3 primeras horas tras el sangrado (de los cuales hasta un 35% tienen repercusión clínica). El crecimiento del hematoma puede prolongarse hasta las 12 horas tras el sangrado inicial.

El edema perihematoma aumenta alrededor de un 75% en las primeras 24 horas tras el sangrado, con un pico hacia el 5<sup>o</sup>-6<sup>o</sup> día, y dura hasta la segunda semana. Un gran edema observable precozmente determina significativamente un mal pronóstico. En la región perihematoma se ha observado (tanto en estudios clínicos como experimentales) fracaso metabólico agudo, hipoperfusión y disfunción mitocondrial. Estos hallazgos no siempre

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

son los suficientemente graves como para provocar isquemia, y podrían ser secundarios a un hipometabolismo (fase de hibernación).

Además, el *efecto masa* generalizado que provoca el hematoma (con o sin hidrocefalia asociada) eleva la PIC y reduce la presión de perfusión cerebral (PPC), con riesgo de isquemia global y de herniación cerebral (con la consiguiente compresión secundaria del tronco cerebral que se observa en la mayoría de necropsias practicadas en hematomas de ganglios basales). Este último modelo fisiopatológico es el que se reproduce en animales mediante la inyección estereotáxica de un volumen variable de sangre o el inflado de un balón en los ganglios basales, pero sin embargo estos estudios experimentales no dan una idea clara sobre la importancia relativa del daño cerebral primario frente al secundario (que es el potencialmente prevenible).

La fase de reperfusión es variable, y dura de 2 a 14 días, con normalización del flujo cerebral en todas las áreas viables a partir del día 14.

### **2.3.2.- HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR.**

El sangrado intraventricular contribuye a la morbilidad de varios modos <sup>(37)</sup>. En primer lugar daña el sistema reticular ascendente y el tálamo en la fase aguda de expansión del hematoma disminuyendo el nivel de consciencia, y se ha visto que el coma es tanto más duradero cuanto mayor es el volumen de sangre y más tiempo permanece ésta en el sistema ventricular.

El coágulo sanguíneo bloquea la circulación de líquido cefalorraquídeo (LCR) provocando hidrocefalia obstructiva. Pero también los productos de degradación de la sangre atrapada en las granulaciones aracnoideas pueden

dañar éstas y provocar una disminución en la reabsorción del LCR generando hidrocefalia no obstructiva (comunicante).

El coágulo puede persistir en el interior ventricular por una disminución de la actividad fibrinolítica del LCR, pudiendo observarse bajas concentraciones de plasminógeno en LCR durante varias semanas tras ocurrir una hemorragia intraventricular (intraventricular hemorrhage, IVH, usaremos en adelante el acrónimo inglés para evitar las siglas españolas *HIV* que fácilmente se confundirían con las inglesas del conocido virus) como ocurre en el caso de la IVH neonatal. Se ha estimado la tasa de reabsorción del coágulo intraventricular en alrededor del 10,8% por día durante los primeros 10 días <sup>(38)</sup>.

La reacción inflamatoria causada por la degradación de los productos sanguíneos en los ventrículos puede afectar la función cognitiva a largo plazo independientemente del volumen del hematoma o de su efecto masa, objetivándose deterioro cognitivo significativo mediante pruebas neuropsicológicas en los pacientes con HSA que presentan IVH asociada en comparación con los que no la asocian.

### **2.4.- EVALUACIÓN.**

#### **2.4.1.- CLÍNICA.**

El inicio repentino de un déficit neurológico focal se presume de causa vascular hasta que se demuestre lo contrario; sin embargo, es imposible saber si el síntoma está causado por isquemia o hemorragia basándonos exclusivamente en las características clínicas. Los vómitos, la presión arterial sistólica (PAS) >220 mmHg, el dolor de cabeza intenso, la disminución del nivel de consciencia o el coma, y la progresión sintomática a lo largo de minutos u

horas sugieren todos ellos HIE, pero ninguno de estos hallazgos es específico; por lo tanto la evaluación neurorradiológica es obligatoria <sup>(39)</sup>. Tanto la tomografía axial computerizada (TAC o simplemente TC) como la RM cerebrales son las pruebas diagnósticas razonables que permiten llegar a un diagnóstico inicial de hemorragia intracerebral.

### **2.4.2.- NEUROIMAGEN.**

#### **2.4.2.1- TAC.**

La TAC es muy sensible para identificar la hemorragia aguda y se considera el “gold standard” en el diagnóstico de HIE <sup>(40)</sup>. La TC permite identificar de forma precisa la localización y tamaño de la hemorragia, e informa además sobre su efecto masa, edema asociado, extensión ventricular y subaracnoidea. Además, la administración de contraste por vía intravenosa permite diagnosticar la causa en determinados casos de HIE secundarias, como puede ocurrir en ciertas MAVs o tumores. En las primeras horas la HIE se presenta como un aumento de la densidad en el parénquima cerebral debida a la hemoglobina que contiene la sangre extravasada. En los días siguientes la hemorragia aparece rodeada de un anillo hipodenso, inicialmente debido a la retracción del coágulo, y posteriormente debido a la aparición de edema vasogénico. Al cabo de semanas la densidad elevada inicial de la hemorragia comienza a disminuir, desde la periferia hacia el centro. El estado final de la evolución de la HIE en la TC es la reabsorción completa del tejido hemorrágico, lo que origina una cavidad residual que lo hace indistinguible de un infarto cerebral antiguo.

#### **2.4.2.1.1.- LOCALIZACIÓN DEL HEMATOMA.**

La localización del hematoma es pronóstica tanto en el aspecto supratentorial vs. infratentorial como profunda vs. lobar. Las hemorragias lobares que afectan primariamente (no por extensión de una hemorragia profunda) a los lóbulos occipital, temporal, frontal y parietal se asocian más probablemente a una anomalía estructural en comparación con las HIE de estructuras profundas (ganglios basales, tálamo e infratentoriales). Aneurismas rotos, malformaciones arteriovenosas, tumores o la transformación hemorrágica de un infarto isquémico pueden ser la causa subyacente de una hemorragia lobar, además de la ya descrita AAC y la frecuente asociación en el paciente alcohólico <sup>(18)</sup>. Los hematomas lobares presentan un mejor pronóstico que el resto de HIE profundas, con una mortalidad alrededor del 11%. También puede existir una significación pronóstica con respecto a la función motora contralateral si la hemorragia es medial y/o se extiende a través de la cápsula interna (CI) en comparación con aquellas hemorragias que le son laterales y meramente la comprimen, haciendo más accesible el coágulo a la evacuación quirúrgica sin dañar la CI.

#### **2.4.2.1.2.- VOLUMEN DEL HEMATOMA.**

El volumen del hematoma es significativo en la mayoría de los modelos pronósticos, y puede medirse tanto por algoritmos disponibles en algunos TACs como por el sencillo método aproximativo del *volumen del elipsoide*, cuya fórmula <sup>(41)</sup> se basa en el principio de que el volumen de un elipsoide es aproximadamente la mitad del de un paralelepípedo en el cual se incluye. Así si consideramos A, B y C como los diámetros máximos expresados en cms en

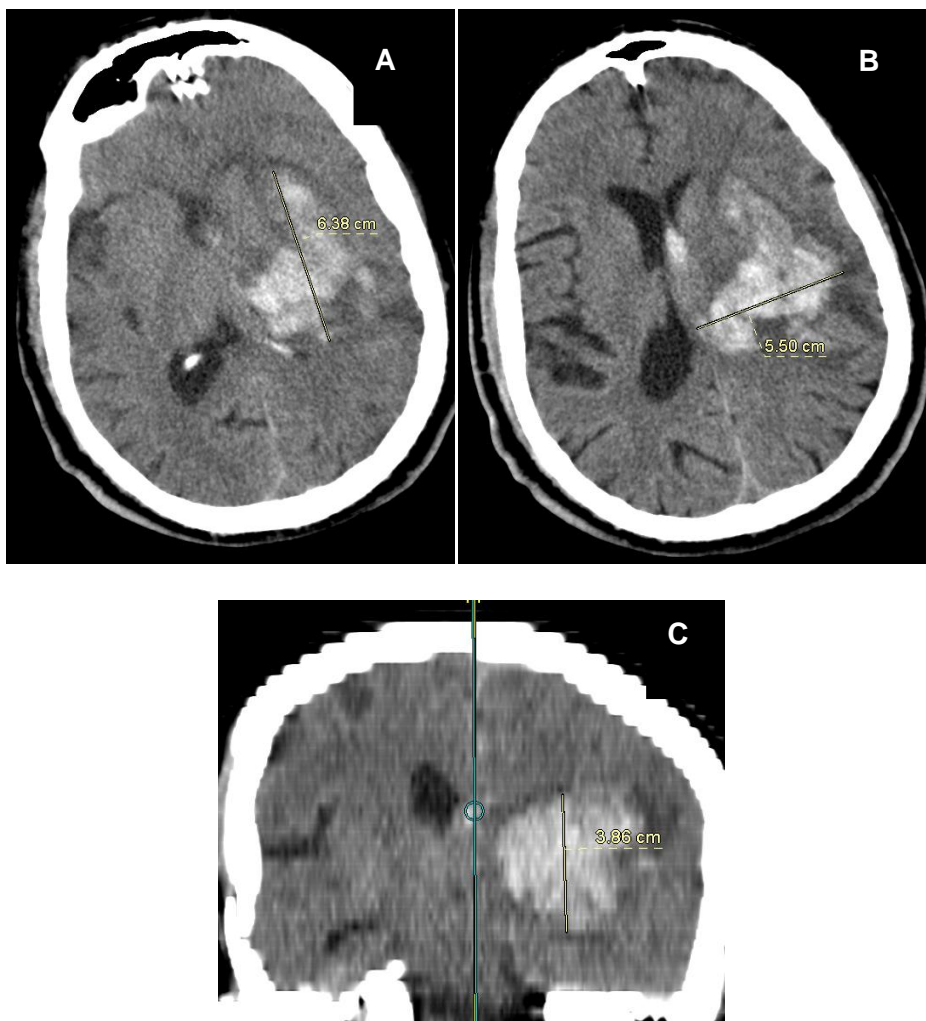
## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

cada una de las 3 dimensiones (anteroposterior, transversal y craneocaudal) del hematoma que aparece en la Imagen 1:

$$\text{Volumen elipsoide} = \frac{A \times B \times C}{2} = \frac{6,3 \times 5,5 \times 3,8}{2} = 65 \text{ cc}$$

**Imagen 1.** Hematoma capsuloputaminaI izquierdo con extensión intraventricular.

Diámetros máximos anteroposterior (A), transversal (B) y craneocaudal (C)



2.4.2.1.3.- HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR E  
HIDROCEFALIA.

Otro de los parámetros fácilmente cuantificables en el TAC, y que ensombrece de modo significativo el pronóstico en la HIE es la extensión de la misma al compartimento ventricular, o presencia de hemorragia intraventricular. El índice más utilizado para evaluar la extensión de la hemorragia en el compartimento intraventricular es el de Graeb <sup>(42)</sup>, cuya puntuación cuantifica el grado de severidad de la IVH (Tabla 1).

Hallazgos radiológicos	Puntuación
<b>Cuarto ventrículo ( IV )</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Con sangre</li> <li>• Con sangre y dilatado</li> </ul>	 1 2
<b>Tercer ventrículo ( III )</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Con sangre</li> <li>• Con sangre y dilatado</li> </ul>	 1 2
<b>Por cada ventrículo lateral ( I ),( II )</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Con sangre incipiente</li> <li>• &lt;50% de sangre</li> <li>• &gt;50% de sangre</li> <li>• Con sangre y dilatado</li> </ul>	 1 2 3 4

**Tabla 1.** Índice de Graeb para la IVH. La suma de I + II + III + IV da un valor entre 1 y 12 que cuantifica el grado de hemorragia intraventricular.

Las puntuaciones más elevadas en este índice corresponden a ventrículos con sangre en su interior y *dilatados*. La presencia de hidrocefalia es uno de los

factores asociados a mal pronóstico en la HIE <sup>(43-45)</sup>, y ocurre en la mayoría de ocasiones por extensión de la hemorragia al interior ventricular. La incidencia de hidrocefalia en la HIE es de alrededor de un 23% <sup>(45)</sup>.

### **2.4.2.2.- ANGIOTAC Y PRUEBAS NO IVASIVAS CON CONTRASTE.**

La elevada tasa de deterioro neurológico precoz tras una HIE se relaciona en parte con el sangrado activo que puede continuar durante horas tras el inicio de los síntomas. La expansión del hematoma tiende a ocurrir precozmente tras la HIE y aumenta el riesgo de mal pronóstico funcional y muerte. Entre un 28% y un 38% de los pacientes con HIE a los que se practica TAC craneal en las 3 primeras horas del inicio de los síntomas presentarán crecimiento del hematoma en más de un tercio respecto al volumen inicial en los TACs de control <sup>(46)</sup>. El angioTAC y el TAC con contraste pueden identificar a aquellos pacientes con alto riesgo de expansión de la HIE basándose en la presencia de contraste dentro del hematoma, o “*spot sign*”<sup>(47-51)</sup>. El diagnóstico precoz de anomalías vasculares subyacentes (más prevalentes en <65 años, mujeres, no fumadores, hematomas lobares, IVH y en ausencia de hipertensión o coagulopatía) puede tanto influenciar en el manejo clínico como guiar en el pronóstico de los pacientes con HIE. La RM, la angioRM, la RM con venograma, el angioTAC y el TAC con venograma pueden identificar causas específicas de hemorragia como MAVs, tumores, moyamoya y trombosis de venas cerebrales. De todas estas pruebas el angioTAC es el que más ampliamente se ha estudiado <sup>(53-55)</sup>, y posee una alta sensibilidad y especificidad para detectar anomalías vasculares <sup>(51,52)</sup>.



### **2.4.2.3.- RM.**

Aunque las secuencias eco de gradiente y T2 de la RM son tan sensibles como el TAC para la detección de hemorragia aguda (e incluso más sensibles para identificar hemorragia previa), su coste, duración, proximidad / disponibilidad de urgencia, la dificultad de ventilación / acceso al paciente durante el estudio, e incluso la intolerancia de la prueba por el paciente excluyen la RM como prueba de imagen diagnóstica de urgencia en la mayoría de los casos <sup>(53)</sup>.

La RM <sup>(54)</sup> practicada en los pacientes con hematoma lobar, edad <55 años y sin historia de hipertensión tiene una alta probabilidad de identificar una causa secundaria de HIE (y se indica en estos casos a los que ya se ha practicado un TAC sin contraste). La RM venograma (o el TAC venograma) se debe practicar si la localización de la hemorragia, el volumen relativo de edema o la señal anómala en los senos cerebrales sugieren en la neuroimagen de rutina una trombosis venosa cerebral.

### **2.4.2.4.- ANGIOGRAFÍA CEREBRAL.**

La angiografía cerebral <sup>(55)</sup> puede considerarse en el contexto de una alta sospecha clínica o si los estudios no invasivos sugieren lesión subyacente, existiendo signos radiológicos como: presencia de HSA, vasos agrandados, calcificaciones en los márgenes de la HIE, hiperatenuación en el interior de un seno venoso o de una vena cortical en el trayecto presumible de drenaje venoso, forma o localización inusual del hematoma, presencia de un edema desproporcionado en relación con el momento presumible de debut de la HIE, u otras anomalías estructurales cerebrales (como una masa).

Las últimas guías <sup>(19)</sup> de la American Heart Association (AHA) / American Stroke Association (ASA) recomiendan respecto a la evaluación neurorradiológica del paciente con HIE que:

- 1) Se realice con carácter urgente un TAC o RM cerebrales para distinguir ACV isquémico de hemorrágico (*Clase I, Nivel de Evidencia A*).
- 2) El angioTAC y el TAC con contraste deben considerarse para ayudar a identificar los pacientes en riesgo de expansión del hematoma (*Clase IIb, Nivel de Evidencia B*), mientras que el angioTAC, el TAC venograma, el TAC con contraste, la RM con contraste, la angioRM, la RM venograma y la angiografía cerebral pueden ser útiles para la evaluación de lesiones estructurales subyacentes incluyendo MAVs y tumores cuando existe una sospecha clínica o radiológica (*Clase IIa, Nivel de Evidencia B*).

(Pueden consultarse los Niveles de Recomendación y las Clases de Evidencia en el Anexo 3)

### **2.4.3.- MODELOS PREDICTIVOS.**

#### **2.4.3.1.- ICH SCORE.**

Dentro de la evaluación rutinaria de la HIE debe incluirse un índice de gravedad estandarizado. Las guías <sup>(19)</sup> AHA/ASA de 2015 recomiendan que se realice una puntuación basal de gravedad como parte de la evaluación inicial de los pacientes con HIE (*Clase I, Nivel de Evidencia B*). Uno de los

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

sistemas más usados en este sentido es el de Hemphill et al. <sup>(56,57)</sup>, que asigna puntuaciones basándose en 5 parámetros que se presentan en la Tabla 2. Las puntuaciones son sumadas para obtener el *ICH score* (intracerebral hemorrhage score o puntuación de la hemorragia intracerebral), que va de 0 a 6 puntos. Las mortalidades a los 30 días que se reflejan en la Tabla 3 están en directa correlación con la puntuación obtenida en el ICH score.

**Tabla 2** ICH score

Parámetro	Valor	Puntuación
GCS	3-4	2
	5-12	1
	13-15	0
Edad	≥ 80 años	1
	< 80 años	0
Localización	Infratentorial	1
	Supratentorial	0
Volumen HIE	≥ 30 cc	1
	< 30 cc	0
Hemorragia intraventricular	Sí	1
	No	0
<b>ICH score</b>		<b>0-6</b>

**Tabla 3** Mortalidad basada en el ICH score

ICH score	Mortalidad a los 30 días
0	0% (26 pac.)
1	13% (32 pac.)
2	26% (27 pac.)
3	72% (32 pac.)
4	97% (29 pac.)
5	100% (6 pac.)
6	100% (0 pac.)

\* Ningún paciente en el estudio tuvo un ICH score de 6, pero "se espera que este valor se asociaría a una alta tasa de mortalidad"

### 2.4.3.2.- GLASGOW COMA SCORE.

El parámetro de mayor significación pronóstica en el ICH score es el GCS <sup>(24)</sup>, una puntuación que cuantifica el nivel de consciencia desde el estado de alerta hasta el coma irreversible de modo sencillo, reproducible y fiable. Esta "escala" (quizás la más reconocible de toda la neurología) fue inicialmente diseñada para evaluar el deterioro del nivel de consciencia en el traumatismo craneoencefálico (TCE), pero se ha extendido como índice pronóstico a lo largo de más de 40 años a todas las patologías que deterioran el nivel de

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

consciencia, permitiendo la toma de decisiones (tanto diagnósticas como terapéuticas) sobre el paciente comatoso desde un punto de vista objetivo. Aparece como parámetro significativo en todos los modelos predictivos sobre HIE, y será el utilizado obviamente en nuestro estudio.

### **2.5.- TRATAMIENTO DE LA HIE.**

#### **2.5.1.- GENERALIDADES.**

La HIE constituye una emergencia neurológica, dado el frecuente empeoramiento clínico observado durante sus primeras horas de evolución, factor que se asocia de manera directa con un peor pronóstico funcional. Debido a ello, es necesario que la atención a los pacientes con HIE sea la más rápida posible.

En la atención extrahospitalaria, el principal objetivo es el mantenimiento adecuado de la función ventilatoria y cardiovascular, así como el traslado al centro hospitalario más cercano que esté preparado para el manejo diagnóstico y terapéutico de pacientes con ictus en fase aguda.

En la atención en el servicio de urgencias, una vez conseguida la estabilización hemodinámica y cardiorrespiratoria, los objetivos posteriores van encaminados a confirmar la naturaleza hemorrágica del ictus y diferenciarlo de la isquemia u otras lesiones cerebrales, obtener información sobre la etiología de la HIE, prevenir las posibles complicaciones inmediatas e iniciar el tratamiento adecuado.

En la exploración inicial, además de la evaluación del déficit neurológico y de una exploración física detallada en la que no debe faltar el examen cardiovascular, se debe valorar la respiración y el estado hemodinámico.

Se deben de registrar las constantes iniciales en las que se incluya el grado de afectación neurológica y alteración del nivel de conciencia (en este sentido están muy extendidas las escalas NIHSS -National Institute of Health Stroke Scale <sup>(61)</sup>, Anexo 4- y GCS), tensión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno por pulsioximetría y glucemia capilar.

Como pruebas complementarias de urgencia, son necesarios el electrocardiograma y la radiografía de tórax.

En las pruebas de laboratorio, debe realizarse un análisis de sangre que incluya recuento sanguíneo completo, electrolitos, urea, creatinina, función hepática y glucosa. También debe realizarse un estudio de la coagulación incluyendo el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y el INR, ya que las hemorragias asociadas a tratamiento anticoagulante se asocian con un mayor riesgo de morbimortalidad, y pueden requerir reversión urgente del trastorno de la coagulación. En los pacientes jóvenes se debe realizar un análisis de orina para la detección de tóxicos como cocaína y otras drogas simpaticomiméticas y en las mujeres en edad fértil se debe realizar una prueba de embarazo.

### **2.5.2.- TRATAMIENTO MÉDICO.**

El tratamiento del paciente con HIE es fundamentalmente médico y se basa en el mantenimiento del soporte vital, la monitorización neurológica, el mantenimiento de la homeostasis y la prevención de complicaciones, con el objetivo fundamental de evitar el aumento del tamaño de la hemorragia (con la consiguiente elevación de la PIC y aumento del efecto de masa), y el deterioro neurológico secundario.

### **2.5.2.1.- INGRESO Y CUIDADOS DE ENFERMERÍA.**

Los pacientes con HIE presentan frecuentemente una inestabilidad clínica durante los primeros días de evolución, y se ha demostrado una menor tasa de mortalidad en aquellos que ingresan en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con recursos disponibles de monitorización neurointensiva que incluyan al menos el registro de constantes vitales, la valoración neurológica, la monitorización cardiopulmonar con manguito intermitente para la PA, telemetría/electrocardiograma (ECG) y pulsioxímetro <sup>(58,59)</sup>.

Todo paciente con HIE debería ser asistido en un hospital con neurólogo, neurocirujano, intensivista, TAC y UCI disponibles las 24 horas del día. Si el paciente no requiere ventilación asistida, las medidas de soporte podrían deber llevarse a cabo en una Unidad de Ictus (habiéndose observado una menor tasa de mortalidad e institucionalización a los 3 meses de la HIE <sup>(59)</sup> en los pacientes monitorizados en este tipo de entorno clínico), siempre que se disponga de la posibilidad de valoración por neurocirujano y de traslado a UCI si fuese necesario.

Los cuidados de enfermería <sup>(60)</sup> de este tipo de pacientes requieren un entrenamiento específico que incluye vigilancia de la PIC / presión de perfusión cerebral (PPC) / función hemodinámica, valoración y aplicación de protocolos de manejo de PIC / PA / ventilación mecánica / temperatura y glucemia, y prevención de complicaciones provocadas por la inmovilidad prolongada y la vía aérea.

→ Recomendación AHA/ASA 2015: La monitorización inicial y manejo de los pacientes con HIE debe tener lugar en una UCI o unidad de ictus con personal

médico y de enfermería experto en neurociencias (*Clase I, Nivel de Evidencia B*).

#### **2.5.2.2.- SOPORTE VITAL Y MANEJO DE COMPLICACIONES MÉDICAS.**

Una primera aproximación al paciente nos permitirá evaluar el nivel de consciencia. Debido a que un número considerable de pacientes se deteriora en las primeras horas, debe realizarse una monitorización periódica del nivel de consciencia y del déficit neurológico al menos durante las primeras 72 h. Las escalas más recomendadas son la GCS para el nivel de consciencia, la escala del ictus <sup>(61)</sup> del instituto nacional de la salud (NIHSS) para el déficit neurológico, y la valoración del tamaño-simetría-reactividad pupilar, debido a la sencillez y fiabilidad de todas ellas.

De igual modo, se debe de evaluar la capacidad del paciente para respirar de manera espontánea y mantener una oxigenación adecuada. Si la saturación arterial de oxígeno es menor de 92% se debería administrar oxigenoterapia mediante mascarilla a una concentración que permita mantener la saturación de oxígeno por encima de dicho valor. La realización de un estudio gasométrico arterial será opcional dependiendo de la situación del paciente.

Hasta un tercio de los pacientes con hemorragia supratentorial, presentan disminución de nivel de consciencia que requiere intubación. La intubación precoz en casos de hemorragias de gran tamaño con disminución del nivel de consciencia es necesaria para mantener el aislamiento de la vía aérea y la función respiratoria, así como para la prevención de neumonías aspirativas. De forma general, está indicada la intubación endotraqueal y la

colocación de una sonda nasogástrica (SNG) en pacientes con una puntuación GCS inferior a 8. La intubación debe realizarse después de la administración de fármacos (habitualmente midazolam y un relajante muscular como el cisatracurio) que bloqueen el reflejo traqueal, ya que éste condiciona un aumento de la presión intracraneal y agravamiento de la lesión neurológica.

Las complicaciones médicas en la HIE son muy frecuentes, encontrándose series que estiman su prevalencia hasta en un 88%. La mayor parte son graves (definidas como aquellas que prolongan la estancia hospitalaria, son una amenaza vital para el paciente o provocan su muerte), y se les responsabiliza de un 50% de las muertes tras HIE, aumentando la tasa de mortalidad hasta 4 años después de sufrir el ictus <sup>(62)</sup>. Las más frecuentes son la neumonía (>5%), aspiración, insuficiencia / distress respiratorio, embolismo pulmonar (EP) y sepsis.

La disfagia y la aspiración son los mayores factores de riesgo para desarrollar una neumonía. Más de dos tercios de los pacientes con HIE no toleran la ingesta oral <sup>(63)</sup>, y hasta un 25% de ellos pueden requerir una gastrostomía percutánea endoscópica <sup>(64)</sup>. La valoración / screening formal de la disfagia reduce de modo significativo el riesgo de neumonía en un 3% <sup>(65)</sup>.

Las complicaciones cardiológicas incluyendo el infarto de miocardio, las arritmias y la parada cardíaca no son infrecuentes, y se ha visto elevación de los niveles de troponinas hasta en un 20% de los pacientes con HIE supratentorial <sup>(66)</sup>. Tampoco es raro que estos pacientes presenten edema agudo de pulmón de origen neurogénico o distress respiratorio, aunque en esta complicación las estrategias de prevención no han sido estudiadas <sup>(67)</sup>. Tampoco lo han sido en la nefropatía aguda asociada a la HIE, aunque sí se



sabe que esta complicación no es más frecuente en aquellos pacientes a los que se practicó angioTAC <sup>(68)</sup>.

→ Recomendaciones AHA/ASA 2015:

- Debe practicarse un procedimiento de valoración formal de disfagia en todos los pacientes antes de iniciar la ingesta oral para reducir el riesgo de neumonía (*Clase I, Nivel de Evidencia B*).
- Es razonable llevar a cabo un despistaje de isquemia miocárdica o infarto con ECG y determinación de enzimas cardíacas tras HIE (*Clase IIa, Nivel de Evidencia C*).

### **2.5.2.3.- MANEJO DE LA TENSIÓN ARTERIAL.**

En la mayoría de los pacientes con hemorragia intracerebral, las cifras de presión arterial están elevadas durante la fase aguda, incluso con valores más altos que los observados en el caso del ictus isquémico. Aunque generalmente la presión arterial suele disminuir espontáneamente en los días después de la hemorragia, en muchos pacientes persisten cifras elevadas. Los potenciales mecanismos fisiopatológicos que conducen a la elevación de la presión arterial incluyen la activación del sistema neuroendocrino (simpático, eje renina-angiotensina y sistema glucocorticoide) debido a la situación del estrés, y la elevación de la presión intracraneal (efecto Cushing). Las cifras elevadas de presión arterial en los pacientes tras una HIE se relacionan con expansión del hematoma, deterioro neurológico y muerte <sup>(69,70)</sup>.

Sobre la base de que la compresión mecánica de la microvasculatura alrededor del hematoma podría producir una zona de isquemia y mayor

deterioro neurológico, se recomendaba mantener la presión arterial sistólica por debajo de 180 mmHg durante la fase aguda de la HIC. Sin embargo, estudios observacionales con neuroimagen avanzada han mostrado la ausencia de penumbra isquémica significativa en la HIE, habiéndose relacionado el borde de baja atenuación de la zona perihematoma con una extravasación de plasma <sup>(71)</sup>. Mediante TAC de perfusión se ha comprobado en hematomas pequeños y medianos que no se reduce de modo significativo el flujo cerebral perihematoma con tratamiento hipotensor intensivo y precoz manteniendo una PAS < 140 mmHg <sup>(72)</sup>. Varios ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento hipotensor intensivo y precoz en pacientes seleccionados con elevación de la PAS es seguro <sup>(73-75)</sup>, no aumentando la tasa de mortalidad ni de eventos adversos.

El mayor de los ensayos clínicos para evaluar la eficacia del tratamiento hipotensor intensivo precoz es el INTensive blood pressure Reduction in Acute Cerebral haemorrhage Trial 2, o INTERACT2 <sup>(75)</sup>, un ensayo en fase 3 sobre 2839 pacientes con PAS entre 150 y 220 mmHg en las primeras 6 horas de la HIE. El grupo con tratamiento hipotensor intensivo (desde la primera hora tras la randomización hasta 7 días más tarde), y con una diana terapéutica de PAS < 140 mmHg se comparó frente al grupo de tratamiento estándar con una diana terapéutica de PAS < 180 mmHg. El grupo con tratamiento hipotensor intensivo presentó de modo significativo mejor recuperación funcional en un análisis ordinal de las puntuaciones en la escala funcional de Rankin modificada <sup>(76)</sup> (Anexo 5) y mejor calidad de vida frente al grupo de tratamiento estándar, no observándose diferencias significativas entre subgrupos divididos

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

en base al intervalo de tiempo requerido para alcanzar la diana terapéutica ni en el crecimiento del hematoma.

En conjunto, la evidencia disponible indica que reducir de modo intensivo y precoz la PAS a valores  $< 140$  mmHg es un método factible y seguro que permite a los pacientes que sobreviven a una HIE una discreta mejoría en su recuperación funcional; sin embargo hay pocos datos con respecto a la seguridad y eficacia de este tratamiento en pacientes con valores de PAS  $> 220$  mmHg, HIE severas o de gran volumen o en aquellos que requieren descompresión quirúrgica.

El agente hipotensor a elegir dependerá del modo de administración (en bolo versus infusión), perfil farmacológico, potenciales efectos adversos y coste económico. Los fármacos recomendados para el control de la presión arterial son aquellos que no produzcan vasodilatación cerebral ni hipotensión brusca, como el labetalol intravenoso (bolos de 10-20 mg en 1-2 minutos, repitiéndose cada 10-20 min hasta el control de la presión arterial o dosis máxima de 200 mg; y perfusión continua de 1-2 mg/min), o urapidil por vía intravenosa (bolos de 25 mg en 20 segundos, repitiéndose a los 5 minutos si no hay respuesta; y perfusión continua de 9-30 mg/h).

→ Recomendaciones AHA/ASA 2015:

- La reducción precoz del valor de PAS a 140 mmHg es un método seguro en los pacientes con HIE que no presentan contraindicación para el tratamiento agudo de la PA y que debutan con una PAS entre 150 y 200 mmHg (*Clase I, Nivel de Evidencia A*), pudiendo ser así

mismo un método efectivo para mejorar su pronóstico funcional (*Clase IIa, Nivel de Evidencia B*).

- Puede ser razonable considerar el tratamiento hipotensor agresivo en infusión continua intravenosa con monitorización frecuente de la PA en aquellos pacientes con HIE que debutan con una PAS > 220 mmHg (*Clase IIb, Nivel de Evidencia C*).

### **2.5.2.4.- CONTROL DE LA GLUCEMIA.**

Las cifras elevadas de glucemia al ingreso se asocian a un mayor riesgo de mortalidad y mal pronóstico en pacientes con hemorragia intracerebral <sup>(77,78)</sup>. Este dato, apoyado sobre todo por un ensayo aleatorizado <sup>(79)</sup> que mejoró el pronóstico al mantener un estrecho control de las glucemias (rango de 80 a 110 mg/dl), ha sido recientemente cuestionado <sup>(80,81)</sup> al demostrarse un aumento en la incidencia de eventos hipoglucémicos a nivel sistémico y cerebral (e incluso en la tasa de mortalidad) con ese régimen de tratamiento.

No existen estudios de intervención que se hayan diseñado específicamente para el control de la glucemia en la HIE, por lo que todavía no está aclarado cuál es el objetivo a alcanzar en las cifras de glucosa. Sin embargo, en el ictus isquémico las cifras por encima de 155 mg/dl se han asociado a un mal pronóstico <sup>(82)</sup>, por lo que si superan este nivel, sería conveniente su corrección. Debe evitarse la hipoglucemia, administrando suero glucosado al 10-20%.

En la actualidad, el manejo óptimo de la hiperglucemia en la HIE y los niveles de glucosa que deben considerarse como objetivo terapéutico están pendientes de aclaración.

→ Recomendación AHA/ASA 2015: La glucosa debe monitorizarse. Deben evitarse tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia (*Clase I, Nivel de Evidencia C*).

### **2.5.2.5.- CONTROL DE LA TEMPERATURA.**

La fiebre, sea cual sea su causa, se asocia a deterioro neurológico y mal pronóstico <sup>(83)</sup>. Aunque no hay evidencia de que el tratamiento mejore ese riesgo, se recomienda abordar un tratamiento sintomático con fármacos antipiréticos, como paracetamol. En caso de fiebre es recomendable solicitar una radiografía de tórax, hemocultivos, cultivo de esputo, urocultivo y sedimento de orina con el fin de descartar y tratar proceso infeccioso asociado, además de la revisión sistemática de vías periféricas para descartar procesos flebíticos.

Por otra parte, la fiebre es frecuente tras la HIE, especialmente en pacientes con hemorragia intraventricular. En aquellos pacientes que sobreviven las primeras 72 horas tras el ingreso hospitalario, la duración de la fiebre se ha relacionado con el pronóstico y parece ser un factor independiente <sup>(83)</sup>. La fiebre puede asociarse también con el crecimiento del hematoma, aunque no queda clara una relación causa-efecto en este sentido <sup>(84)</sup>.

Aunque estos datos fundamentan una lógica para el tratamiento de la fiebre en los pacientes con HIE, el mantenimiento de la normotermia no ha demostrado ser claramente beneficioso para el pronóstico <sup>(85)</sup>. Aunque estudios preliminares han sugerido que la hipotermia moderada puede reducir

el edema perihematoma <sup>(86)</sup>, este tipo de tratamiento debe considerarse como de investigación y no rutinario en el momento actual.

→ Recomendación AHA/ASA 2015: El tratamiento de la fiebre tras la HIE puede ser razonable (*Clase IIb, Nivel de Evidencia C*).

### **2.5.2.6.- MANEJO DE LAS CRISIS CONVULSIVAS.**

La presencia de crisis convulsivas aumenta la demanda metabólica cerebral y empeora la lesión neurológica en los pacientes con HIE, por lo que deben ser tratadas, en caso de aparición, inicialmente con benzodiazepinas y posteriormente con fármacos antiepilépticos.

La frecuencia de crisis epilépticas precoces (en la primera semana tras la HIE) es de un 16%, ocurriendo la mayoría en o cerca del momento del sangrado <sup>(87)</sup>, observándose una reducción significativa en su número con el uso de medicación anticósmica profiláctica <sup>(88)</sup>. Sin embargo, la administración de fármacos antiepilépticos en pacientes con HIE que no han presentado una crisis convulsiva se ha asociado con una mayor morbi-mortalidad, especialmente con la fenitoína <sup>(89,90)</sup>, por lo que no se recomienda el tratamiento profiláctico de las crisis convulsivas.

Sin embargo, un estudio reciente <sup>(91)</sup> no encontró asociación entre uso de antiepilépticos y pronóstico en pacientes que sobrevivieron más de 5 días a la HIE (lo que resalta la posible influencia de factores de confusión en estudios previos). Otro pequeño ensayo aleatorizado <sup>(92)</sup> sobre uso profiláctico de ácido valproico durante un mes no redujo el número de crisis durante más de un año

de seguimiento. Como se ve, no se ha demostrado que la medicación profiláctica anticonvulsiva sea beneficiosa.

La prevalencia de crisis epilépticas en pacientes con HIE aumenta hasta un 28-31% en cohortes seleccionadas si utilizamos para su diagnóstico el registro continuo mediante electroencefalograma (EEG), aunque la repercusión neurológica de estas crisis subclínicas es dudosa <sup>(93)</sup>.

En los pacientes con deterioro cognitivo (sobre todo cuando éste es desproporcionado con respecto al grado de lesión cerebral) debe considerarse su monitorización con EEG continuo, y en caso de presentar crisis clínicas o electroencefalográficas deberían tratarse con antiepilépticos.

Hasta un 10% de pacientes jóvenes (18-50 años) presentan epilepsia tras sufrir una HIE, riesgo quizá mayor que en los pacientes mayores. Otros factores de riesgo para presentar epilepsia son la gravedad del ACV, su localización cortical y las crisis de presentación tardía. No existen datos que sugieran que el uso precoz de antiepilépticos prevenga la epilepsia relacionada con la lesión.

→ Recomendaciones AHA/ASA 2015:

- Las crisis epilépticas con expresión clínica deben de ser tratadas con anticomiciales (*Clase I, Nivel de Evidencia A*).
- Los pacientes con deterioro cognitivo en los que se demuestran crisis electroencefalográficas deben tratarse con anticomiciales (*Clase I, Nivel de Evidencia C*).
- La monitorización continua con EEG está probablemente indicada en pacientes con HIE y deterioro cognitivo desproporcionado al grado de lesión cerebral (*Clase IIa, Nivel de Evidencia C*).

- No se recomienda el uso profiláctico de medicación antiepiléptica  
(Clase III, Nivel de Evidencia B).

### **2.5.2.7.- MANEJO DE LA HEMOSTASIA.**

Las alteraciones de la hemostasia, adquiridas (como las provocadas por el tratamiento con anticoagulantes orales o con antiagregantes) o congénitas (por déficit de factores de la coagulación o anomalías plaquetarias) pueden ser el origen de una HIE o contribuir a un crecimiento de la misma condicionando un deterioro, por lo que es importante corregir estas deficiencias lo más rápido posible. Siempre se debe consultar con Hematología a la hora de reconocer y tratar en estos pacientes potenciales coagulopatías y anomalías del número o la funcionalidad plaquetaria.

Con frecuencia, una HIE se produce en pacientes en tratamiento anticoagulante oral (ACO), con infusión intravenosa de heparina o con heparina de bajo peso molecular (HBPM). Un 12-20% de los pacientes con HIE están en tratamiento con ACOs, proporción que ha incrementado en la últimas décadas al envejecer la población y aumentar el uso de ACOs <sup>(94,95)</sup>. Aunque en nuestro medio, el antagonista de la vitamina K (AVK) más usado es con mucho el acecumarol, cada vez se utilizan más nuevos anticoagulantes que no requieren monitorización de la coagulación como el dabigatran, el rivaroxaban o en apixaban. Estos nuevos agentes parecen asociarse a un menor riesgo de HIE <sup>(96)</sup>.

En los casos en los que el paciente esté recibiendo ACO se debe corregir el INR hacia valores de normalidad de manera urgente <sup>(97)</sup>, para lo cual debe utilizarse vitamina K intravenosa <sup>(98)</sup> y/o plasma fresco congelado (PFC)



<sup>(99)</sup> y/o concentrados de complejo protrombínico (CCPs) <sup>(100)</sup>. La eficacia del PFC está limitada por el riesgo de reacciones alérgicas e infecciones, además del tiempo de procesado y de la sobrecarga de líquidos que provoca su transfusión. Los CCPs (que contienen los factores II, IX y X, y el factor VII en la variante de 4 factores) normalizan el INR en minutos, y su riesgo de provocar complicaciones tromboticas parece bajo <sup>(101)</sup>, por lo que constituyen el tratamiento de elección para el tratamiento de HIC relacionadas con anticoagulación oral <sup>(100)</sup>; sin embargo, es necesario combinarlos con vitamina K dado que la vida media de los anticoagulantes orales excede con creces a la de los factores dependientes de la vitamina K. El factor VII recombinante activado (rFVIIa) no se recomienda de rutina para revertir la acción de los ACO clásicos. Aún no está claro cuál es el valor “diana” en la corrección del INR en HIE relacionada con ACO, pero la mayoría de los estudios citan valores entre <1,3 y <1,5 <sup>(102)</sup>.

En los casos en los que los pacientes han recibido heparina por vía intravenosa y tienen un TTPA prolongado debe administrarse sulfato de protamina.

Si la HIC se debe a tratamiento fibrinolítico, puede ser necesaria la administración de PFC, concentrados de fibrinógeno o antifibrinolíticos como el ácido épsilon-amino-caproico o el ácido tranexámico.

No existen ensayos aleatorizados sobre reversión de los nuevos anticoagulantes dabigatran, rivaroxaban y apixaban dado lo reciente de su comercialización. Su vida media es corta, de 5 a 15 horas, y entre las estrategias para revertir su efecto se han usado CCPs en sus variantes de 3 o 4 factores, e incluso la que contiene factor VIII, conocida como concentrado

de complejo protrombínico – FEIBA (*factor eight inhibitor bypassing activity* o actividad de corrección del inhibidor del factor VIII) y rFVIIa. Estas dos últimas parecen más eficaces para revertir el efecto del dabigatran (inhibidor directo de la trombina), mientras que el resto de CCPs parecen mejores para contrarrestar la acción de rivaroxaban y apixaban que son inhibidores del factor Xa. Si la última toma de dosis ocurrió menos de dos horas antes puede intentarse carbón activado, e incluso la hemodiálisis se considera una opción en el dabigatran, ya que rivaroxaban y apixaban tienen una unión más estrecha a proteínas transportadoras <sup>(103)</sup>.

Los pacientes con HIE y trombocitopenia deben recibir concentrados de plaquetas. En el caso de los pacientes sin trombocitopenia pero tratados con antiagregantes plaquetarios existen datos contradictorios. Los estudios sobre crecimiento de la HIE y pronóstico en el paciente antiagregado son conflictivos. El uso de antiagregantes plaquetarios no se asoció con expansión del hematoma ni influyó en el pronóstico frente al placebo en un estudio neuroprotector de HIE <sup>(104)</sup>, mientras que en otro estudio en el que los pacientes recibieron transfusión de plaquetas en las primeras 12 horas tras la HIE se observó menor tamaño del hematoma y mayor grado de independencia en los pacientes a los 3 meses <sup>(105)</sup>. En este contexto, no existe por el momento la indicación de reposición plaquetaria en pacientes antiagregados con recuento normal de plaquetas.

La administración de rFVIIa debe realizarse en aquellos pacientes con hemofilia y HIE, pero también se ha estudiado en pacientes con HIE sin trastornos de la hemostasia. Aunque un estudio aleatorizado en fase 2 evidenció que el tratamiento con rFVIIa en las primeras 4 horas tras la HIE

limitaba su crecimiento y mejoraba el pronóstico clínico, el consiguiente ensayo en fase 3 no encontró beneficio clínico. Además el uso de rFVIIa se asoció a mayor frecuencia de eventos tromboembólicos frente al placebo <sup>(106,107)</sup>.

→ Recomendaciones AHA/ASA 2015:

- Los pacientes con una deficiencia severa de algún factor de la coagulación o trombocitopenia severa deben recibir un tratamiento de reposición adecuado del factor deficitario o de plaquetas respectivamente (*Clase I, Nivel de Evidencia C*).
- Se puede considerar el uso de sulfato de protamina para revertir la heparina en los pacientes con HIE aguda (*Clase IIb, Nivel de Evidencia C*).
- En los pacientes cuyo INR esté elevado por AVK debe retirarse éste, recibir tratamiento de reposición de los factores vitamino-K dependientes para corregir el INR, y recibir vitamina K intravenosa (*Clase I, Nivel de Evidencia C*). Los CCPs pueden tener menores complicaciones y corregir el INR más rápidamente que el PFC, y podrían ser considerados superiores a éste (*Clase IIb, Nivel de Evidencia B*). El rFVIIa no repone todos los factores de la coagulación, y aunque reduzca el INR, puede que no restaure la coagulación *in vivo*, por lo que no se recomienda su uso para la reversión de la acción de los AVK en el HIE (*Clase III, Nivel de Evidencia C*).
- En los pacientes con HIE en tratamiento con dabigatran, rivaroxaban o apixaban, se puede considerar de modo individual el tratamiento con FEIBA, otros CCPs o rFVIIa. Puede usarse

carbón activado si la dosis más reciente de dabigatran, rivaroxaban o apixaban se administró menos de 2 horas antes. Se puede considerar hemodiálisis para el dabigatran (*Clase IIb, Nivel de Evidencia C*).

- La utilidad de las transfusiones plaquetarias en los pacientes antiagregados con HIE es cuestionable/dudoso (*Clase IIb, Nivel de Evidencia C*).
- Aunque el rFVIIa puede limitar el grado de expansión del hematoma en los pacientes no coagulopáticos con HIE, existe un aumento del riesgo tromboembólico con el uso de rFVIIa sin beneficio clínico claro en pacientes no seleccionados. Por lo tanto no se recomienda su uso (*Clase IIb, Nivel de Evidencia C*).

### **2.5.2.8.- PREVENCIÓN DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y DEL EMBOLISMO PULMONAR.**

Los pacientes con HIE (sobre todo las mujeres y los pacientes de raza negra) tienen un alto riesgo de enfermedad tromboembólica.

Los ensayos aleatorizados CLOTS 1, 2 y 3 (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) abordaron varios tipos de tratamientos profilácticos de la TVP en el ACV hemorrágico y señalaron que la utilización de medias de compresión elástica de manera aislada no ha demostrado eficacia en la prevención de trombosis venosas profundas, sin embargo las medias de compresión mecánica intermitente sí resultan eficaces.<sup>(108-110)</sup>.

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

La utilización de HBPM a partir del día 1 tras la hemorragia cerebral disminuye el riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con HIC y no incrementa el riesgo de sangrado <sup>(111)</sup>.

Los pacientes que presentan TVP o EP pueden plantearse para anticoagulación sistémica a dosis plenas o para colocación de un filtro de vena cava inferior (VCI), debiendo considerarse a la hora de decidir entre estas dos opciones el tiempo transcurrido desde el debut de la hemorragia, la estabilidad del hematoma en las pruebas de neuroimagen, la causa de la hemorragia y la posibilidad real de retirar el filtro de VCI en el futuro <sup>(112)</sup>.

→ Recomendaciones AHA/ASA 2015:

- Los pacientes con HIE deberían de llevar medias de compresión mecánica intermitente para la prevención del tromboembolismo venoso desde el día de su ingreso hospitalario (*Clase I, Nivel de Evidencia A*). Las medias de compresión elástica no son beneficiosas para reducir la TVP ni para mejorar el pronóstico (*Clase III, Nivel de Evidencia A*).
- Tras comprobarse el cese del sangrado puede considerarse el uso subcutáneo de HBPM o de heparina sin fraccionar a dosis bajas para prevenir el tromboembolismo venoso en los pacientes con pérdida de la movilidad tras 1 a 4 días de la presentación hemorrágica (*Clase IIb, Nivel de Evidencia B*).
- Probablemente esté indicada la anticoagulación sistémica o la colocación de un filtro de VCI en los pacientes con TVP o EP sintomático (*Clase IIa, Nivel de Evidencia C*). La decisión entre estas 2 opciones debería tener en cuenta varios factores,

incluyendo el momento de presentación del sangrado, la estabilidad del hematoma, la causa de la hemorragia y la situación global del paciente (*Clase IIa, Nivel de Evidencia C*).

### **2.5.2.9.- MONITORIZACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA PRESIÓN INTRACRANEAL.**

El control de la PIC es uno de los objetivos específicos del tratamiento de la HIC y debe ser dirigido a la causa subyacente. Las causas más habituales de elevación de la PIC son la hidrocefalia debido a la hemorragia intraventricular y el efecto masa de la hemorragia.

La información disponible acerca de la frecuencia de hipertensión intracraneal (definida como una PIC > 20 mmHg) en la HIE es limitada, con una estimación alrededor del 15% en la mayoría de los estudios <sup>(113-115)</sup>. Esta proporción es similar a la observada en el subgrupo de HIE con hidrocefalia <sup>(114)</sup>, siendo la mayoría de casos secundarios a una extensión intraventricular del hematoma.

La PIC puede medirse mediante sensores basados en tecnología de fibra óptica que se colocan intraparenquimatosos o intraventriculares. Los sensores intraparenquimatosos tienen un riesgo de infección alrededor del 3% y de hemorragia intracraneal de alrededor del 2% <sup>(116)</sup>. Los sensores colocados en el espacio ventricular (también se utilizan simples catéteres de drenaje ventricular externo -DVE- para medir la PIC) permiten drenar LCR y ayudan a reducir la PIC, pero poseen más riesgo de infección y sangrado. Por ello el uso de DVE o de sensores de PIC intraventriculares se reserva para los casos en que queremos tratar la hidrocefalia o una PIC elevada. Antes de

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

colocar un sensor para monitorizar la PIC debe evaluarse la coagulación del paciente, revirtiendo la anticoagulación o transfundiendo plaquetas en los pacientes antiagregados si así fuese necesario.

La ausencia de estudios que demuestren que el manejo de la PIC elevada tiene repercusión sobre el pronóstico de la HIE hace que la decisión de monitorizar y tratar la hipertensión intracraneal en estos pacientes no quede clara, y los criterios al respecto normalmente son generalizaciones de los utilizados en el TCE: deben monitorizarse la PIC en los pacientes con  $GCS \leq 8$  presumiblemente relacionado con el efecto masa del hematoma, aquellos con evidencia clínica de herniación transtentorial y aquellos con IVH o hidrocefalia significativos, manteniendo una PIC  $< 20$  mmHg y una PPC de 50 a 70 dependiendo del estado de la autorregulación cerebral <sup>(117-119)</sup>.

Los datos retrospectivos de pequeñas cohortes de pacientes con HIE sugieren que la elevación de la PIC y la disminución de la PPC se asocian con la mortalidad <sup>(120, 121)</sup>.

Los métodos para tratar la PIC elevada también se han extrapolado de las guías para el tratamiento del TCE: medidas simples como la elevación de la cabecera de la cama a  $30^\circ$  o evitar la constricción de las venas de drenaje cervicales al fijar el tubo endotraqueal, permiten mejorar el retorno venoso y disminuir ligeramente la PIC <sup>(122)</sup>. La analgosedación con fármacos por vía intravenosa, como benzodiazepinas y mórnicos (habitualmente midazolam y cloruro mórnico), reducen el metabolismo cerebral y disminuyen el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y la PIC. En algunos casos, puede ser útil el uso de relajantes musculares como el cisatracurio. Deben evitarse aquellas situaciones que aumentan la PIC tales como fiebre, maniobras de Valsalva

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

(como tos o vómitos), convulsiones, estrés, dolor, HTA e hiponatremia. La hiperventilación disminuye la presión arterial de CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>), originando vasoconstricción cerebral, reducción del FSC y disminución rápida de la PIC, aunque el efecto es transitorio, por lo que hay que instaurar otras medidas que mantengan la PIC controlada de un modo más estable. Por otra parte los niveles de PaCO<sub>2</sub> < 30 mmHg se desaconsejan ya que puede producirse daño hipóxico secundario. Pueden utilizarse para tratar la elevación aguda de la PIC el manitol y el suero salino hipertónico (siendo este último más eficaz) <sup>(123)</sup>. Deben considerarse el drenaje de LCR en caso de hidrocefalia o atrapamiento ventricular. La evacuación del hematoma o la craniectomía descompresiva son opciones para el tratamiento de una PIC elevada, e incluso el coma barbitúrico o la hipotermia moderada como tratamientos de rescate. No se deben usar corticoides dada su ineficacia en la HIE y el incremento del número de complicaciones que conllevan.

Las series de casos descritas hasta el momento sobre monitorización de la presión tisular de oxígeno y microdiálisis cerebral en pacientes con HIE <sup>(124)</sup> son demasiado pequeñas como para hacer recomendaciones al respecto.

### → Recomendaciones AHA/ASA 2015:

- El drenaje ventricular como tratamiento para la hidrocefalia es razonable, especialmente en los pacientes con una disminución del nivel de consciencia (*Clase IIa, Nivel de Evidencia B*).
- Se podría considerar la monitorización y tratamiento de la PIC en los pacientes con GCS ≤ 8, en aquellos con evidencia clínica de herniación transtentorial, y en aquellos con IVH significativa o



hidrocefalia. Puede ser razonable mantener una PPC de 50 a 70 mmHg dependiendo del estado de la autorregulación cerebral (*Clase IIb, Nivel de Evidencia C*).

- No se deben administrar corticoides para el tratamiento de la PIC elevada en la HIE (*Clase III, Nivel de Evidencia B*).

### **2.5.3.- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA HIE.**

El objetivo de la cirugía es evacuar la mayor cantidad de sangre, en el momento más adecuado y con el menor daño tisular posible. Hasta ahora los resultados de los estudios dirigidos al tratamiento quirúrgico no han mostrado claramente beneficios en todos los grupos.

El razonamiento teórico en que se basa la evacuación de un hematoma intracerebral gira en torno los conceptos de prevención de la herniación cerebral, reducción de la PIC y reducción del impacto fisiopatológico del hematoma sobre el tejido circundante, ya que se reducen tanto el efecto masa de la lesión como la toxicidad celular de los productos sanguíneos extravasados.

En el caso particular de la localización infratentorial (10-15% de HIE) es donde las recomendaciones muestran mayor consenso, como se refleja en las guías <sup>(19)</sup> de la AHA / ASA: los pacientes con hemorragia cerebelosa que deterioran neurológicamente o que tienen compresión del tronco del encéfalo con o sin hidrocefalia por obstrucción ventricular deben tratarse mediante evacuación del hematoma tan pronto como sea posible (*Clase I, Nivel de Evidencia B*), no recomendándose como tratamiento inicial de estos pacientes el drenaje ventricular en lugar de la evacuación quirúrgica del hematoma (*Clase*

*III, Nivel de Evidencia C*). En nuestro entorno, el beneficio de la cirugía sobre este tipo de hemorragias intratentoriales también ha sido demostrado <sup>(125,126)</sup>.

La intervención quirúrgica en pacientes con HIE *supratentorial*, sigue siendo objeto de debate, tanto en lo referente a la indicación quirúrgica como al momento o el tipo de la intervención neuroquirúrgica a practicar.

Los ensayos clínicos randomizados <sup>(2,3)</sup> que comparan la cirugía frente al manejo conservador no han demostrado un beneficio claro a favor de la intervención quirúrgica. Como además muestran los más recientes metaanálisis sobre el problema, la generalización de los resultados de estos ensayos clínicos es cuestionable, porque los pacientes en riesgo de herniación cerebral se excluyen de los mismos, y por las altas tasas observadas de pacientes que cambian de grupo de tratamiento <sup>(127)</sup>.

### **2.5.3.1.- CRANEOTOMÍA Y EVACUACIÓN.**

Los dos primeros ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados sobre tratamiento quirúrgico de la HIE en la era post-TAC datan de 1989 y 1990 respectivamente. Si en el primero de ellos <sup>(128)</sup> se detectó una menor mortalidad en los pacientes con GCS 7-10 tratados quirúrgicamente (pero con todos los supervivientes en este grupo presentando una marcada dependencia funcional), el segundo <sup>(129)</sup> no observó ningún beneficio en la cirugía practicada sobre hemorragias putaminales (también con mal pronóstico en todos los pacientes). Basándose en la evidencia no concluyente de los ensayos clínicos previos, el Surgical Trial in IntraCerebral Haemorrhage (STICH) se llevó a cabo para determinar si el tratamiento quirúrgico precoz reduce la mortalidad y

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

mejora el pronóstico neurológico comparado con el manejo conservador de la HIE supratentorial cuando el cirujano duda de la indicación de la cirugía <sup>(2)</sup>. En este ensayo se randomizaron 1.033 pacientes de 83 centros en 27 países entre los grupos cirugía precoz (<24 horas de la randomización) o manejo inicial conservador. Se utilizó como variable primaria el resultado a los 6 meses en la escala pronóstica de Glasgow extendida a 8 puntos <sup>(130)</sup> (Glasgow Outcome Score Extended –GOSE-, Anexo 6). El 26% de los pacientes en el grupo de tratamiento quirúrgico presentaron un resultado funcional favorable comparado con el 24% del grupo de tratamiento médico, con una diferencia no significativa en la mortalidad y en el resultado funcional entre ambos grupos. Una de las limitaciones señaladas en este estudio consiste en que los pacientes asignados inicialmente al brazo de tratamiento quirúrgico “precoz” fueron operados en una mediana de tiempo de 30 horas del inicio de los síntomas. Llama la atención también el hecho de que más de la cuarta parte de los pacientes inicialmente asignados al grupo de manejo conservador (26%), fueron finalmente operados (de modo tardío, aumentando la mediana a 60 horas tras el inicio de los síntomas). Por otra parte, los pacientes del STICH fueron randomizados sólo si el neurocirujano tenía dudas acerca del beneficio de la cirugía, y el estudio recomendaba incluir sólo pacientes con GCS  $\geq$  5 puntos al ingreso. Este tipo de diseño pudo excluir a los pacientes más graves, que podrían haberse beneficiado de la cirugía, limitando la extrapolación de los resultados.

El análisis por subgrupos sugirió que los pacientes con hematomas lobares a menos de 1 cm del cortex cerebral podrían beneficiarse de la cirugía,

y que los pacientes que se presentaban en estado comatoso ( $GCS \leq 8$ ) presentaban más riesgo de mal resultado funcional.

En el análisis de subgrupos de pacientes con IVH con o sin hidrocefalia, se encontraron resultados más favorables en los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico precoz frente a los pacientes asignados a tratamiento médico (17,8% vs. 12,4% respectivamente), aunque no se alcanzó la significación estadística ( $p=0,141$ ), probablemente debido a un tamaño de la muestra insuficiente<sup>(45)</sup>.

Los investigadores del STICH concluyen que con los resultados de su estudio no pueden dar una respuesta definitiva a la pregunta de si es recomendable una política de cirugía precoz en pacientes con HIE, pero que los pacientes con hematomas superficiales sí podrían beneficiarse de la cirugía.

Basándose en estas últimas observaciones se llevó a cabo el STICH II<sup>(3,131)</sup>, abordando la cuestión de si la cirugía precoz sería beneficiosa para los pacientes conscientes con hematomas lobares de 10 a 100 mm<sup>3</sup> a menos de 1 cm de la superficie cortical y sin extensión intraventricular en las primeras 48 horas del ictus. El 41% de los pacientes en el grupo de tratamiento quirúrgico precoz presentaron un resultado funcional favorable frente al 38% del grupo de tratamiento médico, diferencia estadísticamente no significativa. Probablemente estos resultados se deban a que los pacientes incluidos en este estudio tenían un nivel de conciencia casi normal o ligeramente alterado. Un 21% de los pacientes del grupo de tratamiento médico fueron finalmente operados (siendo

la causa más frecuente de este *crossover* el deterioro neurológico). Un análisis por subgrupos no especificado previamente, incluyendo sólo pacientes con mal pronóstico (clasificados por la fórmula <sup>(2)</sup> del STICH), mostró una mayor probabilidad de resultado funcional favorable en aquellos que fueron intervenidos quirúrgicamente de modo precoz (hecho que no se observó en los pacientes de buen pronóstico). Los autores del STICH II llevaron a cabo un metaanálisis sobre los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, incluyendo 3.366 pacientes <sup>(127)</sup>. Cuando se consideraban en conjunto todos los pacientes, se evidenció una ventaja significativa en el grupo de tratamiento quirúrgico, pero existía heterogeneidad de la muestra.

Así pues, los dos mayores ensayos randomizados sobre la materia no muestran un claro beneficio en la evacuación precoz del hematoma en la HIE. La exclusión de los pacientes con alto riesgo de herniación, la alta tasa de intercambio de pacientes del grupo de tratamiento médico al quirúrgico, los estrechos criterios de inclusión de pacientes y la focalización tanto del STICH-I como del STICH II exclusivamente en el tratamiento quirúrgico precoz, dejan sin aclarar si la cirugía puede beneficiar a grupos específicos de pacientes con HIE supratentorial.

Las últimas guías de la AHA/ASA <sup>(19)</sup> señalan que en la mayoría de pacientes con HIE supratentorial la utilidad de la cirugía no queda bien establecida (*Clase IIb,, Nivel de Evidencia A*), que la evacuación precoz del hematoma no es claramente beneficiosa en comparación con la evacuación practicada sólo cuando el paciente se deteriora (*Clase IIb,, Nivel de Evidencia A*), y que la evacuación de una HIE supratentorial en un paciente que se

deteriora podría ser considerada como una medida que salva vidas (*Clase IIb*, *Nivel de Evidencia A*).

Tras todo lo expuesto hasta aquí, lo cierto es que en la práctica clínica diaria existen una serie de factores generalmente aceptados que pueden guiar a la hora de decidir si una HIE es susceptible de tratamiento quirúrgico o no <sup>(35)</sup>:

✓ **No quirúrgico.** Son factores que favorecen el manejo conservador:

**A.** Lesiones mínimamente sintomáticas, como ocurre en el paciente alerta con una sutil hemiparesia (sobre todo si GCS > 10).

**B.** Situaciones con escasa probabilidad de buen pronóstico:

- i. Elevado ICH score.
- ii. Hemorragia masiva (destrucción neural significativa).
- iii. Hemorragia de localización en hemisferio dominante.
- iv. Mala situación neurológica: GCS  $\leq$  5 y/o signos de afectación troncoencefálica (alteración pupilar, respuestas de decorticación o descerebración...).
- v. Edad >75 años.

**C.** Coagulopatía severa o enfermedad grave sistémica.

**D.** Hemorragia en ganglios basales (putaminal) o talámica.

✓ **Quirúrgico.** Son factores que favorecen la evacuación quirúrgica precoz del hematoma:

- A.** Lesiones con marcado efecto masa, edema o desplazamiento de línea media (la evacuación busca evitar la herniación cerebral).
- B.** Lesiones donde los síntomas parecen provocados más por la hipertensión intracraneal que por el daño cerebral.
- C.** Volumen moderado, entre 10 y 30 cc (en lesiones < 10 cc no existe un efecto masa significativo, y en las de > 30 cc el pronóstico funcional es malo, sobre todo si son > 60 cc, habiéndose observado que no existen supervivientes en el grupo de > 85 cc independientemente del tratamiento aplicado).
- D.** Elevación persistente de la PIC a pesar del tratamiento médico.
- E.** Deterioro rápido en un paciente considerado rescatable (independientemente de la localización).
- F.** Localización del hematoma favorable: lobar, cerebelosa, cápsula externa, hemisferio no dominante.
- G.** Edad < 50 años (mejor tolerancia al trauma quirúrgico, menor compliance cerebral).
- H.** Tiempo de evolución < 24 horas desde el establecimiento de los síntomas

### **2.5.3.2.- CRANIECTOMÍA.**

La capacidad potencial de mejorar el resultado funcional de los pacientes con HIE mediante una craniectomía descompresiva (CD) no ha sido bien estudiado. La CD se ha mostrado como una técnica quirúrgica eficaz en determinadas situaciones que cursan con hipertensión intracraneal. Su efecto beneficioso se basa en la reducción de los valores de la PIC, consiguiendo disminuir la tasa de mortalidad, pero siendo cuestionable su efecto sobre la morbilidad y el número de casos de supervivientes con discapacidad.

Basándose en los resultados del primer STICH, varios autores han sugerido que los resultados podrían mejorarse potencialmente con una CD en pacientes seleccionados con PIC elevada y efecto masa relacionado con la HIE <sup>(132-135)</sup>. Los pacientes en estos estudios pertenecen en mayor proporción a los grupos de GCS<8, desplazamiento significativo de la línea media, mayor volumen del hematoma y mal control de la PIC con manejo conservador.

Una revisión sistemática de estos estudios de CD para tratamiento de la HIE muestra que la CD con evacuación del hematoma podría reducir la mortalidad de los pacientes y mejorar su resultado funcional frente al grupo control, pero su principal limitación consiste en el reducido número de casos incluidos en los mismos <sup>(132,134)</sup>.

Las actuales guías de la AHA/ASA indican que la CD con o sin evacuación del hematoma podría reducir la mortalidad en pacientes con HIE supratentorial que están en coma, tienen grandes hematomas con



desplazamiento significativo de la línea media, o tienen elevación de la PIC refractaria al tratamiento médico (*Clase IIb*, *Nivel de Evidencia C*).

### **2.5.3.3.- EVACUACIÓN QUIRÚRGICA MÍNIMAMENTE INVASIVA.**

Varios recientes estudios randomizados <sup>(136-140)</sup> han comparado la aspiración quirúrgica mínimamente invasiva (Minimally Invasive Surgery, MIS) con la craneotomía, sugiriendo mejores resultados con la MIS. Un metanálisis <sup>(141)</sup> de 12 ensayos clínicos sugirió superioridad de la MIS sobre la craneotomía, pero se han señalado problemas metodológicos en el mismo <sup>(142)</sup>.

Un estudio <sup>(136)</sup> de 465 pacientes comparó la aspiración mediante aguja de hematomas de los ganglios basales de 25-40 cc con el manejo médico conservador, con un mejor pronóstico funcional a los 3 meses en el grupo de la aspiración (aunque sin impacto significativo en la mortalidad).

El MISTIE II (Minimally Invasive Surgery Plus Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator for ICH Evacuation Trial II), se propuso determinar la seguridad del tratamiento para la HIE con MIS junto a rtPA comparando 79 pacientes quirúrgicos con 39 pacientes médicos. El estudio demostró una reducción significativa del edema perihematoma en el grupo quirúrgico, con una tendencia hacia un mejor resultado funcional <sup>(137)</sup>. En la actualidad, el ensayo clínico aleatorizado MISTIE III se encuentra en fase 3.

Las guías AHA/ASA 2015 señalan que la eficacia de la evacuación del hematoma mediante MIS (por estereotaxia o endoscopia) con o sin utilización de agente trombolítico es dudosa (*Clase IIb,, Nivel de Evidencia B*).

### **2.5.3.4.- MOMENTO DE LA CIRUGÍA.**

El momento en que debe realizarse la cirugía sobre la HIE sigue siendo motivo de controversia. Los ensayos clínicos prospectivos randomizados hasta la fecha, han mostrado un amplio rango de intervalo de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta que se opera el paciente, que varía desde las 4 a las 96 horas <sup>(2,3,143,144)</sup>. El análisis por subgrupos del STICH II sugirió una tendencia hacia un mejor pronóstico en los pacientes operados antes de las 21 horas del ictus <sup>(3)</sup>. Un metaanálisis sobre 2.186 pacientes procedentes de 8 ensayos quirúrgicos sobre HIE reveló que la cirugía mejoraba el pronóstico si se llevaba a cabo en las primeras 8 horas de la hemorragia <sup>(4)</sup>. La craneotomía “ultraprecoz” (en las primeras 4 horas del ictus) se ha asociado un mayor riesgo de resangrado <sup>(145)</sup>.

### **2.6.- LA HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL ESPONTÁNEA.**

La hemorragia intraventricular (intraventricular haemorrhage, IVH) ocurre aproximadamente en un 45% de pacientes con HIE y es un factor independiente de gravedad asociado a mal pronóstico <sup>(45,146)</sup>. En el STICH se

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

registró un 42% de pacientes con IVH; más de la mitad (55%) de los cuales desarrolló hidrocefalia. El pronóstico funcional fue bueno en sólo un 15% de pacientes con IVH frente a un 31% en el grupo de pacientes con HIE sin IVH<sup>(45)</sup>. Un análisis agrupado de 13 estudios evidenció que la IVH asociada a HIE incrementaba el riesgo de muerte de 20% sin IVH a 51% con IVH<sup>(147)</sup>.

La IVH puede ser primaria cuando está confinada al sistema ventricular, o secundaria cuando se origina como extensión de una HIE. La mayoría de las IVH son secundarias y relacionadas con hemorragias hipertensivas que afectan a los ganglios basales y el tálamo<sup>(146,148)</sup>. Aunque la inserción de un catéter ventricular debería de ayudar teóricamente al drenaje de sangre y LCR de los ventrículos, su uso puede ser ineficaz debido a la dificultad en el mantenimiento de la permeabilidad del catéter y al lento drenaje del componente hemático intraventricular. Estos problemas han motivado el reciente interés en el uso intratecal de agentes trombolíticos (uroquinasa, estreptoquinasa y rtPA) administrados a través del catéter de DVE en el contexto de IVH.

Varios estudios han evidenciado una reducción en la morbimortalidad de la IVH tratada mediante administración intraventricular de agentes fibrinolíticos al acelerar éstos el proceso de drenaje hemático y lisis del coágulo intraventricular. El mayor de los ensayos<sup>(149)</sup> sobre fibrinólisis intraventricular hasta la fecha es el CLEAR-IVH (Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of IVH). Este ensayo incluyó 100 pacientes (22 tratados con placebo, 78 con rtPA) con IVH atribuible a HIE <30 cc<sup>(149-151)</sup>. En el grupo tratado con rtPA se observó un 4% de ventriculitis bacterianas, un 12% de resangrado sintomático y un 6% de derivación ventricular permanente, frente

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

a un 9%, 5% y 14% respectivamente en el grupo placebo. Los pacientes tratados con rtPA tuvieron significativamente una PIC más baja, menor número de recambios del DVE por obstrucción y, de un modo no significativo un requerimiento del DVE de duración más corta. La media en la escala funcional de Rankin modificada a los 30 días fue de 5 en ambos grupos y la mortalidad fue del 19% sin diferencia significativa entre el placebo y el rtPA. En la actualidad el ensayo randomizado CLEAR III se encuentra en fase 3.

Las recomendaciones actualizadas de la AHA/ASA <sup>(19)</sup> afirman respecto a la IVH que “aunque la administración intraventricular de rtPA en la IVH parece presentar una tasa de complicaciones razonablemente baja, la eficacia y seguridad de este tratamiento son dudosos” (*Clase IIb, Nivel de Evidencia B*).

Existen también otros procedimientos alternativos para tratar la IVH, como la evacuación y ventriculostomía endoscópicas <sup>(152-155)</sup>, pero de nuevo su eficacia es calificada como dudosa en la nueva recomendación de la guía AHA/ASA 2015 para el manejo de la HIE (*Clase IIb, Nivel de Evidencia B*).

### **2.7.- LIMITACIÓN DEL ESFUERZO TERAPÉUTICO.**

Además del ICH score, varios estudios observacionales y epidemiológicos <sup>(156-160)</sup>, también en nuestro medio <sup>(161)</sup>, han identificado un amplio rango de factores asociados con el pronóstico tras la HIE, permitiendo el desarrollo de modelos predictivos de mortalidad y pronóstico funcional. Estos modelos incluyen características individuales de los pacientes como la puntuación en la GCS, la edad, el volumen y localización del hematoma, o la

presencia y grado de IVH. Sin embargo, ninguno de ellos tiene en cuenta la limitación del esfuerzo terapéutico (LET) ni a la retirada del soporte vital.

La mayoría de los pacientes fallecidos durante la fase aguda de hospitalización lo hacen tras la retirada o abstención de medidas de soporte vital, siendo la LET un predictor del pronóstico <sup>(162-163)</sup>, independientemente de sus características individuales.

Tanto médicos como pacientes y familiares desean tener un pronóstico precoz tras una HIE, pero los modelos predictivos están sesgados por las decisiones de LET <sup>(164)</sup>. Por ello los profesionales sanitarios debemos de tener cautela al ofrecer un pronóstico precoz preciso tras una HIE, sobre todo si el propósito de éste es considerar la retirada del soporte vital.

Se recomienda (Guías AHA/ASA 2015) posponer la orden de no RCP hasta el segundo día de hospitalización tras una HIE, manteniendo el tratamiento médico hasta entonces, excluyéndose de esta recomendación los pacientes con previo testamento vital contrario al respecto (*Clase IIa, Nivel de Evidencia B*). Los modelos pronósticos precoces disponibles están sesgados, al no tener en cuenta la influencia de las órdenes prematuras sobre la retirada de soporte vital y no RCP, por lo que no se deben limitar las intervenciones médicas y quirúrgicas adecuadas a menos que haya manifestación explícita al respecto (*Clase III, Nivel de Evidencia C*).

### **2.8- PREVENCIÓN.**

El paciente con HIE presenta un alto riesgo de recurrencia y de presentar otro evento vascular grave. El riesgo acumulado de recurrencia en la HIE es del 1% al 5% por año <sup>(165)</sup>, siendo este riesgo máximo en el primer año

tras el evento inicial, pero prolongándose durante años (sobre todo en los pacientes con HIE lobar).

En el estudio PROGRESS <sup>(166)</sup> (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study), el HR (*hazard ratio*) para recurrencia de HIE en sujetos con HIE previa frente a HIE de debut en sujetos con ACV isquémico previo fue de 6,60 (IC 95% 4,50-9,68).

La alta mortalidad y morbilidad de la HIE obliga a una rigurosa identificación de los factores de riesgo para intentar disminuir su recurrencia.

### 2.8.1.- FACTORES DE RIESGO.

La hipertensión (tanto en la hemorragia lobar como en la profunda), la edad (al prevalecer más la AAC y aumentar la prevalencia de comorbilidades y en el uso de medicación antitrombótica) y la localización lobar son factores de riesgo importantes para la HIE de repetición <sup>(165)</sup>.

La AAC es un factor de riesgo reconocido en la recurrencia de la HIE <sup>(167)</sup>, particularmente en la localización lobar, en los portadores del alelo  $\epsilon 2$  o  $\epsilon 4$  de la apolipoproteína E <sup>(168,169)</sup>, en los pacientes con HIE previa y en aquellos con varios microsangrados lobares observables en la secuencia eco de gradiente de la RM.

La recurrencia de HIE a nivel profundo es más frecuente en la raza blanca, mientras en las HIE lobares es en la asiática <sup>(165, 170)</sup>.

El ictus lacunar o de pequeño vaso (con un similar mecanismo patogénico al de la HIE) es también un predictor de recurrencia en la HIE.

El tabaco, el alcohol y la cocaína también se han asociado a un riesgo creciente de HIE recurrente y debe de recomendarse su abandono.

→ Recomendación AHA/ASA 2015: Al estratificar el riesgo de HIE recurrente en un paciente pueden afectarse las decisiones sobre su manejo, por lo que es razonable considerar los siguientes factores de riesgo de recurrencia: 1) localización lobar de la HIE inicial; 2) edad; 3) presencia de microsangrados en la RM en eco de gradiente; 4) tratamiento anticoagulante; y 5) presencia de los alelos  $\epsilon 2$  o  $\epsilon 4$  de la apolipoproteína E (*Clase IIa, Nivel de Evidencia B*).

### **2.8.1.1.- MANEJO DE LA PRESIÓN ARTERIAL.**

La HTA es el factor modificable que más influye en el riesgo de recurrencia, por lo que es importante un control adecuado.

En el estudio PROGRESS<sup>(166,171,172)</sup>, el tratamiento con 4 mg diarios de perindopril e indapamida, redujo el riesgo de HIE de debut y de repetición, así como otros eventos vasculares. En este ensayo clínico, el menor riesgo de recurrencia ictal se observó entre los pacientes con valores más bajos de la PA en los seguimientos. Los pacientes con HIE previa fueron los más beneficiados, siendo tanto mayor en ellos la reducción del riesgo cuanto más bajos fueron los valores de PA alcanzados, sin observarse un umbral por debajo del cual disminuyera el beneficio.

El estudio SPS3<sup>(173)</sup> (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes) ha demostrado que el mayor beneficio en la prevención de la HIE se consigue en los pacientes con enfermedad establecida de pequeño vaso, estableciendo un objetivo terapéutico en valores de PAS <130 mmHg

(reducción del riesgo=60% HR=0,37 p=0,03). El tratamiento antihipertensivo se iniciará tan pronto como sea posible <sup>(75)</sup>.

→ Recomendaciones AHA/ASA 2015:

- La PA debe controlarse en todos los pacientes con HIE (*Clase I, Nivel de Evidencia A*). Las medidas para controlar la PA deben de comenzar inmediatamente tras la presentación de la HIE (*Clase I, Nivel de Evidencia A*). Es razonable fijar un objetivo a largo plazo de PAS <130 mmHg y de PA diastólica de 80 mmHg (*Clase IIa, Nivel de Evidencia B*).
- Debe evitarse el tabaquismo <sup>(174,175)</sup>, el consumo de alcohol > 2 UBE al día <sup>(176)</sup> y el uso de drogas ilegales en los pacientes que han sufrido una HIE. Otros factores como la apnea del sueño, la obesidad y los cambios en el estilo de vida también deben de considerarse a pesar de la falta de datos sistemáticos sobre su influencia en la recurrencia de la HIE (*Clase IIa, Nivel de Evidencia B*).

### **2.8.1.2.- MEDICACIÓN ANTITROMBÓTICA.**

El uso de ACO incrementa el riesgo de recurrencia tras una HIE, por lo que se debe balancear el beneficio de la anticoagulación en la prevención de eventos tromboembólicos con el riesgo de recurrencia de HIE. El riesgo de recurrencia es superior en las hemorragias lobares y menor en las



hemorragias profundas. El efecto de los antiagregantes en el riesgo y gravedad de las hemorragias es menor que el de los ACO, por lo que ésta puede ser una alternativa a la anticoagulación en los pacientes de riesgo moderado.

Existe una falta de estudios prospectivos acerca de la recurrencia de HIE tras el reinicio de ACO. En un estudio <sup>(177)</sup> sobre 284 pacientes con HIE relacionada con tratamiento ACO, la tasa de mortalidad al mes y al año fue menor en el grupo de pacientes que reinició el ACO durante su ingreso hospitalario, sin aumentarse la tasa de eventos hemorrágicos. Sin embargo en otro estudio retrospectivo <sup>(178)</sup> sobre HIE relacionada con ACO, la HR para HIE recurrente fue de 5,6 en el grupo que reinició el ACO. También se ha señalado que al igual que la reinstauración del tratamiento ACO en los pacientes que han sufrido una HIE relacionada con ellos aumenta el riesgo de eventos hemorrágicos, su interrupción aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos <sup>(179)</sup>. Eckman et al. <sup>(180)</sup> han propuesto que la anticoagulación debe interrumpirse tras un hematoma lobar relacionado con ella, pero que puede considerarse en las HIE profundas si el riesgo de tromboembolismo es particularmente elevado.

La AAC es una causa importante de HIE lobar asociado a ACO en el anciano. La presencia de microsangrados podría aumentar el riesgo de HIE recurrente en tratados con ACO, aunque no existen datos prospectivos al respecto: en un análisis agrupado de HIE e ictus isquémico <sup>(181)</sup>, los microsangrados fueron más frecuentes en pacientes con HIE anticoagulados que en los que no lo estaban.

→ Recomendaciones AHA/ASA 2015:

- Probablemente se recomienda interrupción de la anticoagulación oral a largo plazo para la fibrilación auricular no valvular tras una HIE lobar asociada a ACOs debido al riesgo relativamente elevado de recurrencia (*Clase IIa, Nivel de Evidencia B*).
- Se pueden considerar la anticoagulación y el tratamiento con un único antiagregante plaquetario tras cualquier HIE lobar cuando existen claras indicaciones para estos fármacos (*Clase IIb, Nivel de Evidencia B*).

No se sabe qué momento es el óptimo para restaurar la anticoagulación (en caso de ser necesaria) tras una HIE, al no existir ensayos randomizados que guíen esta decisión. Los estudios observacionales han encontrado bajas tasas de eventos cardioembólicos mientras no se reinstauraba la anticoagulación: uno de ellos señala que el riesgo de resangrado restaurando precozmente el ACO supera al de tromboembolismo si se mantiene retirado, mientras que a largo plazo ocurre al contrario; basándose en estos datos se vio que el riesgo total de eventos isquémicos sumados a los hemorrágicos se minimizaba cuando la anticoagulación se reinstauraba a partir de las 10 semanas, sugiriéndose una interrupción del ACO durante al menos un mes. En la práctica el momento depende a menudo de la indicación para la anticoagulación: en las válvulas cardíacas protésicas puede ser necesaria la anticoagulación precoz dado el alto riesgo de embolismo.

De nuevo la información sobre el riesgo de HIE recurrente con el uso de antiagregantes plaquetarios es confusa, particularmente en HIE lobar. En general la antiagregación tras HIE con un único fármaco parece segura, incluso

en la HIE asociada a AAC <sup>(104)</sup>. Un pequeño estudio observacional <sup>(182)</sup> mostró que el uso de antiagregantes era frecuente tras la HIE, y que no parece asociarse a un aumento del riesgo de recurrencia de HIE tanto en supervivientes de HIE lobares como profundas.

→ Recomendaciones AHA/ASA 2015:

- No queda claro cuál es el momento óptimo para reinstaurar la anticoagulación tras una HIE relacionada con ACOs. La suspensión del anticoagulante oral durante al menos 4 semanas podría reducir el riesgo de HIE recurrente en los pacientes no portadores de válvulas cardíacas mecánicas (*Clase IIb, Nivel de Evidencia B*). Si está indicado, el tratamiento antiagregante en monoterapia con AAS puede probablemente reiniciarse en los días siguientes a la HIE, aunque no está claro cuál es el momento idóneo para ello (*Clase IIa, Nivel de Evidencia B*).
- Queda por determinar la utilidad del dabigatran, rivaroxaban y apixaban como alternativa en los pacientes con fibrilación auricular que han sufrido una HIE relacionada con ACOs clásicos (*Recomendación AHA/ASA Clase IIb, Nivel de Evidencia C*).

De nuevo, hay conflicto con respecto al uso de las estatinas en pacientes con HIE y la información disponible es insuficiente para restringir su uso (*Recomendación ASA Clase IIb, Nivel de Evidencia C*). Si bien, en el estudio SPARCL (Stroke Prevention with Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), el beneficio de la atorvastatina al reducir la recurrencia de ictus isquémicos se ensombrecía con un aumento del riesgo de HIE <sup>(183)</sup>, un metaanálisis posterior de 31 ensayos clínicos randomizados no encontró

asociación significativa entre el uso de estatinas y la HIE, ya que todos los ACVs y todas las causas de mortalidad se redujeron en el grupo de tratamiento <sup>(184)</sup>. Otros estudios han observado una asociación independiente entre el uso de estatinas y la presencia y número de microsangrados (sobre todo de localización cortical) en los pacientes con HIE <sup>(185)</sup>. No queda claro por tanto si las estatinas deben mantenerse o suspenderse en los pacientes con HIE.

### **2.9.- REHABILITACIÓN Y RECUPERACIÓN.**

Allrededor de la mitad de supervivientes de HIE, quedan dependientes para las actividades básicas de la vida diaria <sup>(156)</sup>.

Los pacientes con HIE, presentan un discreto mayor y más rápido progreso durante su recuperación con respecto a los pacientes con ictus isquémico. La recuperación es más rápida en las primeras semanas tras la HIE. El estado cognitivo y de ánimo, la motivación y el soporte familiar y social influyen en una recuperación donde es difícil separar el componente intrínseco del adaptativo. Se han utilizado aquí también puntuaciones que permiten pronosticar la independencia a los 90 días basándose en la edad, el volumen del hematoma y su localización, el nivel de consciencia y el grado de deterioro cognitivo pre-HIE <sup>(156)</sup>.

Optimizar la recuperación del paciente con HIE conlleva una presión fiscal y económica sobre los servicios de salud. Se han llevado a cabo grandes esfuerzos para extender el modelo de cuidados organizado y multidisciplinar de la unidad de ictus a la medicina comunitaria, ya que existe una sólida evidencia de que los pacientes se benefician al mejorar la supervivencia, la recuperación y el retorno al hogar con respecto al manejo en una planta hospitalaria

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

convencional <sup>(186)</sup>. Los programas de alta hospitalaria precoz con soporte y rehabilitación domiciliaria son específicamente coste-eficaces. Es sobre todo en el primer mes tras el ictus hemorrágico cuando la diferencia es más significativa en la mejoría alcanzada en el grupo de pacientes con este tipo de rehabilitación escalonada con respecto a la rehabilitación convencional <sup>(187)</sup>.

→ Recomendaciones AHA/ASA 2015:

- Se recomienda que todos los pacientes con HIE tengan acceso a rehabilitación multidisciplinar dada la naturaleza de la discapacidad potencialmente seria que provoca y su curso evolutivo complejo, así como la creciente evidencia de eficacia de este tipo de tratamiento (*Clase I, Nivel de Evidencia A*).
- Donde sea posible, la rehabilitación puede ser beneficiosa cuando se comienza tan pronto como se pueda y se continúa en la comunidad como parte de un programa continuo y bien coordinado de alta hospitalaria acelerada y restablecimiento domiciliario que promueva la recuperación (*Clase IIa, Nivel de Evidencia B*).

(Para un resumen de todas las recomendaciones Clase I AHA/ASA 2015 puede consultarse el Anexo 7)

### **2.10.- FUTURO.**

El tratamiento agudo de la HIE continúa bajo intensa investigación. Gracias mayormente al estudio INTERACT2, la reducción aguda de la

PA se considera ahora segura y potencialmente efectiva para mejorar el pronóstico en la mayoría de las HIE. Estudios en marcha <sup>(188)</sup> (como el ATACH II) y futuros en este campo solidificarán la evidencia y precisarán el rango y valores objetivos de PA que se deberían aplicar en la práctica. El campo de la neuroprotección del tejido cerebral circundante a los efectos tóxicos del hematoma es otra futura diana terapéutica de investigación <sup>(189,190)</sup>. El mejor cuidado hospitalario, la prevención (sobre todo en el grupo relacionado con la AAC), el tratamiento con nuevos ACOs que reducen el riesgo de HIE, y las estrategias terapéuticas para mejorar la recuperación de las devastadoras consecuencias de este tipo de ictus son futuras oportunidades para mejorar el pronóstico de estos enfermos.

En cuanto al papel de la cirugía, se continúa investigando qué subgrupos de pacientes pueden beneficiarse de ella, y es seguro que los abordajes mínimamente invasivos añadirán las ventajas de un menor trauma quirúrgico al beneficio de la evacuación del hematoma.

### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.**

### **3.1.- HIPÓTESIS DE TRABAJO.**

La hipótesis de este estudio es que el tratamiento quirúrgico puede mejorar los resultados de supervivencia en los pacientes con hemorragia intracerebral espontánea supratentorial que presentan extensión intraventricular, es decir, los pacientes más gravemente afectados. Esta hipótesis fue apoyada por las observaciones iniciales realizadas en un primer hospital de Andalucía (Hospital Carlos Haya de Málaga).

La mayoría de los modelos predictivos y *scores* pronósticos que se utilizan en la HIE en la práctica clínica ayudan a determinar qué subgrupo de pacientes (en base a sus expectativas vitales y funcionales) se beneficiaría potencialmente de una intervención quirúrgica. Uno de los factores independientes más repetido como asociado a mal pronóstico en estos modelos predictivos en la HIE es la IVH. Incluso las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas usadas para el tratamiento de la IVH como la fibrinólisis o la evacuación endoscópica ofrecen una eficacia y seguridad que las más recientes guías de práctica clínica apenas califican de dudosas.

La observación en nuestros datos de una evolución mejor a lo esperable en pacientes con HIE supratentorial abierta a ventrículos intervenidos quirúrgicamente, y mejor a la observada en los pacientes no operados de similares características, nos hizo plantearnos este estudio como multicéntrico para probar esta hipótesis con mayor nivel de evidencia. Para ello incluimos



otros dos hospitales con Servicio de Neurocirugía de la Comunidad Autónoma con los que habitualmente colaboramos en proyectos de investigación: Hospital Neurotraumatológico de Jaén y Hospital de Rehabilitación y Traumatología Virgen de la Nieves de Granada, ayudando así a la finalidad de reunir entre todos un grupo suficientemente numeroso de pacientes que permitiera obtener conclusiones estadísticamente significativas excluyendo el azar como explicación de nuestros hallazgos.

### **3.2.- OBJETIVOS.**

El objetivo *principal* de este estudio fue:

- 1) Evaluar la utilidad de la cirugía en las hemorragias intracerebrales espontáneas supratentoriales con extensión intraventricular, en términos de supervivencia intra-UCI e intra-Hospitalaria.

Los objetivos *secundarios* fueron:

- 2) Evaluar la utilidad de la cirugía en las HIEs supratentoriales sin extensión intraventricular, en términos de supervivencia intra-UCI e intra-Hospitalaria.
- 3) Analizar el perfil de los pacientes con HIE que ingresan en nuestras UCIs mediante parámetros clínicos: edad media, nivel de gravedad medido por el sistema APACHE II <sup>(192)</sup> (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, Anexo 8), grado de afectación neurológica medido por el GCS y la presencia de alteraciones pupilares) y radiológicos (localización y volumen del hematoma, porcentaje de pacientes con extensión ventricular), estancia media intra-UCI y mortalidad (intra-UCI y hospitalaria).

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

- 4) Identificar factores relacionados con la mortalidad de los pacientes con HIE ingresados en nuestras UCIs.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS.**

### 4.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO.

Para la búsqueda bibliográfica sobre intervención quirúrgica en la hemorragia intracerebral espontánea utilizamos la base de datos Medline, a través de su página web [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov). Los descriptores en ciencias de la salud (Medical Subject Headings, MeSH) utilizados en inglés para la estrategia de búsqueda fueron “*spontaneous intracerebral hemorrhage*” AND “supratentorial” AND “surgical treatment”. La búsqueda fue restringida a publicaciones relativas al tema pertenecientes al periodo comprendido entre 2000 y 2015 (introduciendo también en el buscador la acotación 2000:2015 [dp]), refiriéndonos a citas bibliográficas anteriores a ese periodo sólo cuando se trata de trabajos de relevancia histórica sobre el tema (como ya hemos visto en la introducción). La búsqueda fue optimizada introduciendo el descriptor “intraventricular”; y también ampliada con el enlace *Related Articles* y con el descriptor “review” para encontrar artículos sólo de revisión. También fueron revisadas las citas bibliográficas de los trabajos relevantes encontrados sobre el tema.

Los trabajos fueron recuperados mediante acceso autorizado a las revistas correspondientes en que fueron publicados a través de las páginas electrónicas de las bibliotecas de las Universidades de Granada, Málaga y Jaén. Nuestras citas bibliográficas aparecen en estilo Vancouver, y en el caso de tratarse de un trabajo perteneciente a una revista de publicación exclusiva en formato electrónico, la cita aparece con el carácter “e” delante del número de página correspondiente.

Tras esta exhaustiva pero a la vez precisa revisión bibliográfica sobre el efecto y resultados de la cirugía evacuadora en los pacientes con hemorragia intracerebral espontánea supratentorial, llegamos a la conclusión de que aunque la mayoría de la series muestran una mayor tendencia a la recuperación en los pacientes sometidos a cirugía, su utilidad e indicaciones no estaban bien definidos.

La hipótesis fue apoyada por las observaciones previas realizadas sobre 97 pacientes en un hospital de primer nivel de Andalucía (Hospital Carlos Haya de Málaga): la recogida de datos y su análisis estadístico en un estudio previo en dicho centro permitió observar que la evolución de los pacientes con HIE supratentorial abierta a ventrículos (considerados los pacientes más graves) que habían sido intervenidos quirúrgicamente era mejor a lo esperable de acuerdo con la literatura, y mejor a la de aquéllos no operados de similares características. Es por ello que a continuación se planteó un estudio multicéntrico para probar esta hipótesis con un mejor nivel de evidencia, incluyéndose otros dos hospitales de la Comunidad Autónoma Andaluza: Hospital Neurotraumatológico de Jaén y Hospital de Rehabilitación y Traumatología Virgen de la Nieves de Granada.

Se diseñó un estudio multicéntrico de cohorte, para analizar los resultados de la cirugía en los pacientes con HIE supratentorial.

### **4.2.- HOSPITALES.**

En este estudio participaron los tres hospitales mencionados anteriormente: Hospital Carlos Haya de Málaga, Hospital Neurotraumatológico

de Jaén y Hospital de Rehabilitación y Traumatología Virgen de la Nieves de Granada.

Todos los centros participantes son los hospitales de referencia para patología neuroquirúrgica en sus respectivas provincias y disponen de neurólogo, neurocirujano, intensivista, radiólogo, TAC y UCI con recursos de monitorización neurointensiva accesibles las 24 horas del día. Los tres hospitales habitualmente colaboran en proyectos de investigación, con la finalidad de reunir un mayor número de pacientes que permita obtener conclusiones significativas, excluya el azar como explicación de los hallazgos y mejore la evidencia estadística.

### **4.3.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.**

Se incluyeron a todos los pacientes diagnosticados de HIE, ingresados en de forma consecutiva en UCI de los tres hospitales participantes, en períodos diferentes de tiempo comprendidos entre 2006-2012.

Los criterios de inclusión fueron:

- 1) Pacientes mayores de 14 años y sin límite superior de edad.
- 2) HIE supratentorial confirmada mediante TAC, con o sin invasión ventricular.

Se excluyeron los pacientes con hemorragia subaracnoidea asociada, HIE secundaria a lesión subyacente o traumatismo previo y las HIE de localización infratentorial, que no son analizadas en nuestro estudio.

### **4.4.- DATOS RADIOLÓGICOS.**

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

Se practicó una TAC craneal al ingreso de los pacientes, que fue la que estableció el diagnóstico de HIE y motivó la inclusión en el estudio de los pacientes. Esta prueba de imagen se repitió a las 24 horas en caso de estabilidad clínica (para control evolutivo de las lesiones) o en cualquier momento de la evolución en caso de deterioro neurológico. La información obtenida de estos estudios fue evaluada por el mismo médico especialista en neurocríticos en cada centro. Se recogieron los siguientes datos radiológicos:

- Localización de la HIE: Lobar/ Profundo.
- Presencia de hemorragia intraventricular (IVH): SI/ NO.
- Volumen categorizado del hematoma: <30 cc, 30-50 cc, 50-100 cc y >100 cc

### **4.5.- DATOS DE LABORATORIO.**

Se realizó una analítica estándar (hemograma y bioquímica) con estudio de coagulación (recuento plaquetario, actividad de protrombina, INR, TTPA y fibrinógeno) a todos los pacientes al ingreso en UCI. De ellas se extrajeron los datos necesarios para calcular el APACHE II.

### **4.6.- CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.**

Se recogió la variable edad.

#### **4.7.- NIVEL DE GRAVEDAD. APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation).**

El nivel de gravedad de los pacientes se evaluó al ingreso mediante la escala APACHE II.

El APACHE es el índice de valoración del nivel de gravedad y escala pronóstica más extendido en el ámbito de la Medicina Intensiva. Fue el primero de los índices de gravedad, publicado por Knaus et al. en 1981 <sup>(191)</sup>, proponiéndose su registro en las primeras 32 horas tras el ingreso del paciente. En este índice se evaluaban 34 variables, asignándose para cada parámetro fisiológico o de laboratorio la puntuación cero para valores dentro de un intervalo de normalidad definido, y aumentando la puntuación hasta cuatro como máximo en función del grado de desviación de dicho intervalo. Dicha desviación podía ser en un doble sentido (como ocurre por ejemplo en la temperatura en la que se toma en cuenta tanto la presencia de hipotermia como la de hipertermia). Los intervalos correspondientes a cada puntuación se asignaron según criterio de un comité de expertos. Este índice incluía un apartado para valorar el estado de salud, catalogándose en cuatro categorías denominadas con las letras A, B, C y D; desde A cuando es estado de salud previo era bueno y no existía limitación funcional y empeorando progresivamente hasta la categoría D en la que existía una limitación importante de la actividad debida a la enfermedad. Esta clasificación se ha usado incluso en ocasiones para la evaluación de la calidad de vida independientemente del índice APACHE. Las dos subescalas del APACHE original, eran independientes y no se unían en una puntuación común.



Este sistema de clasificación de gravedad de la enfermedad tiene el valor histórico de ser el primero utilizado en Medicina Intensiva, y sentó las bases sobre las que se diseñaron posteriores sistemas predictivos. El APACHE original presentaba el inconveniente de su compleja aplicación, por el gran número de variables que eran necesarias recoger en cada paciente para su cálculo.

El APACHE original fue simplificado en 1985 por Knaus et al., dando lugar al APACHE II. Este índice <sup>(192)</sup> es el más popular y usado de todos los sistemas predictivos en Cuidados Intensivos, mostrando una validez adecuada sobre diferentes poblaciones en múltiples estudios que lo han utilizado con posterioridad a su desarrollo, e incluso es parte integrante de sistemas computarizados que intentan predecir la retirada de medidas terapéuticas. Por todo ello es el utilizado en esta Tesis doctoral.

El APACHE II (que puede consultarse en el Anexo 8), es una reducción de la versión previa y consta de tres partes o puntuaciones: APS (Acute Physiology Score), puntuación por edad y puntuación por estado de salud previo (Chronic Health Evaluation). La puntuación total es un valor entero de 0 a 71 y se obtiene de la suma de las tres puntuaciones individuales.

El APS analiza un subconjunto de 12 variables que ya se contemplaban en la anterior versión, pero se ha reducido su número para que el sistema sea más fácil de aplicar. La puntuación que se asigna a cada variable fisiológica o de laboratorio es igual que en el APACHE original, y oscila entre cero y cuatro puntos, representando el 0 la normalidad. Los intervalos en los que se dividen

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

los posibles valores de las variables y la puntuación asignada a cada intervalo son también similares al APACHE original. Una de las 12 variables del APS se obtiene restando de 15 la puntuación del GCS.

En el apartado de la edad, se asigna una puntuación que aumenta de 0 a 6 con los años del paciente.

Por último, el Chronic Health Evaluation, toma en cuenta una serie de patologías de base, que de presentarse incrementan la puntuación hasta en 5 puntos.

El sistema de puntuación APACHE II permite una clasificación de gravedad, y desarrolla por medio de regresión logística unos coeficientes aplicables a cada proceso que permiten obtener una probabilidad de fallecer en cada paciente. Gracias a ello este modelo brinda a cada UCI la posibilidad de compararse con las UCIs en las que se desarrolló el sistema, y ver si su mortalidad es similar o difiere considerablemente de la esperada.

Con posterioridad el APACHE ha sido actualizado en otras dos ocasiones, dando lugar a las versiones APACHE III y IV.

El APACHE III <sup>(193)</sup>, fue publicado en 1991 y continúa manteniendo las partes fundamentales que integraban el anterior sistema: funciones fisiológicas, edad, enfermedades crónicas y clasificación diagnóstica, aunque modifica cada una de ellas.

Como en su sistema predecesor, con la puntuación APACHE III, el diagnóstico y la procedencia del paciente (Urgencias, Quirófano, etc.), se

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

construye la ecuación de regresión logística de predicción de la mortalidad que permite asignar a cada paciente la probabilidad de fallecer. Sin embargo los autores no han facilitado el valor de los coeficientes asignados a cada uno de los diagnósticos, por lo cual no es posible el cálculo de la probabilidad de exitus de los pacientes salvo tras la adquisición de un programa informático preparado con tal fin. Ello ha frenado el uso de este sistema a nivel general.

En el año 2006 fue publicada la versión actualizada APACHE IV <sup>(194)</sup>. Fueron utilizados para esta actualización los datos de 104 UCIs de 45 hospitales sobre una población de 131.618 pacientes, de los cuales 110.558 presentaron criterios de inclusión. Las variables de predicción fueron similares a las elegidas para el APACHE III, pero fueron añadidas otras nuevas y se aplicaron diferentes modelos estadísticos. El APACHE IV tuvo buena discriminación (con un área bajo la curva ROC igual a 0,88) y buena calibración y concordancia entre una mortalidad hospitalaria predicha del 13,51% frente a la estadísticamente observada del 13,55%. Posiblemente el factor más relevante para la exactitud del modelo de APACHE IV fue el exitoso uso de variables fisiológicas ajustadas al riesgo, demostrándose que la mortalidad incrementaba conforme las variables fisiológicas se alteraban.

### **4.8.- GRADO DE AFECTACIÓN NEUROLÓGICA.**

El grado de afectación neurológica de los pacientes se evaluó con el nivel de consciencia mediante la puntuación de la GCS (en ausencia de interferencia farmacológica) y la presencia de anomalías en la simetría y reactividad pupilar.

#### **4.8.1.- ESCALA DE COMA DE GLASGOW.**

La Escala de Coma de Glasgow (GCS), es el método más popular para valorar la profundidad del coma, permite seguir la evolución de los pacientes y posee implicaciones pronósticas. Esta escala (Anexo 1), que, fue desarrollada por Teasdale y Jennett en 1974 <sup>(24)</sup>, evalúa la apertura ocular, la mejor respuesta verbal y la mejor respuesta motora, y asigna una puntuación final que oscila entre 3 y 15, siendo el coma más profundo conforme disminuye la puntuación. Se considera afectación neurológica grave, cuando la puntuación en la GCS tras la estabilización del paciente y en ausencia de fármacos que la puedan alterar (sedantes, relajantes musculares...), es menor o igual a 8 puntos.

Aunque, para el cálculo del APACHE II, se utiliza el peor valor de las primeras 24 horas, para evaluar inicialmente al paciente con HIE se usa la puntuación GCS al ingreso, obtenida tras su reanimación / estabilización y sin interferencia de medicación que pueda alterar el nivel de consciencia.

Por su precisión y relativa sencillez la aplicación del GCS se extendió rápidamente a otras patologías <sup>(195)</sup>, y en nuestras UCIs también se usa esta escala de modo rutinario como control de los pacientes con traumatismo craneoencefálico, hemorragias cerebrales, meningitis y cualquier tipo de patología neurocrítica. De forma habitual, se recoge la puntuación GCS de modo horario por el personal de enfermería junto a la reacción pupilar a la luz, y esta información se guarda junto a las constantes habituales. La evaluación

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

frecuente de estos parámetros permite detectar deterioro neurológico de modo precoz, y alertar sobre la potencial necesidad urgente de nuevas exploraciones complementarias y/o tratamiento quirúrgico.

En nuestro estudio, se recogió la puntuación GCS al ingreso del paciente en UCI y, debido a la alta tasa de deterioro del nivel de conciencia en los pacientes con HIE en las primeras horas de evolución de dicha enfermedad, también se recogió la peor puntuación del GCS en las primeras 24 horas de ingreso.

### **4.8.2.- EVALUACIÓN PUPILAR.**

La simetría y reactividad pupilar es un parámetro ampliamente extendido en la evaluación del paciente neurocrítico. Se consideran normales las pupilas isocóricas y reactivas a la luz.

Las pupilas se evalúan en primer lugar a simple vista con luz ambiental no directa. En condiciones normales deben ser iguales en tamaño (se permite una asimetría fisiológica de hasta 1 mm), centradas y redondeadas con forma regular. Posteriormente con el uso de una linterna se comprueba el reflejo fotomotor directo y consensuado en cada pupila

En una herniación transtentorial el uncus desplaza la arteria cerebral posterior y el III par craneal ipsilateral. La compresión del III par craneal provoca una dilatación pupilar y una pérdida del reflejo fotomotor directo, dando lugar a una anisocoria. Si el proceso expansivo sigue avanzando, sin ninguna

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

medida terapéutica que lo contrarreste ambos III pares craneales pueden interrumpir su función, y, en consecuencia, ambas pupilas aparecen dilatadas y fijas y no responden al estímulo lumínico. Si una sola pupila dilatada y fija (anisocoria), anuncia una situación de emergencia que requiere una medida o intervención urgente para aliviar el aumento de la presión intracraneal, la dilatación pupilar bilateral es casi siempre sinónimo de daño irreversible. Las anomalías pupilares son cruciales en la evaluación neurológica y pronóstica del paciente <sup>(196)</sup>.

En nuestro protocolo de recogida de datos se evaluó en la variable estado pupilar al ingreso si las pupilas eran isocóricas, si existía asimetría / anisocoria, o si el paciente presentaba midriasis bilateral (0: Isocóricas /1: Anisocoria/ 2: Midriasis bilateral).

### **4.9.- PROCEDIMIENTOS REALIZADOS Y MODALIDADES DE TRATAMIENTO.**

Los pacientes fueron estudiados mediante los procedimientos diagnósticos antes descritos y recibieron el mejor tratamiento médico de acuerdo con la definición de éste en las guías de práctica clínica de la AHA/ASA disponibles en el momento de inclusión en el estudio así como con los protocolos propios de cada centro, incluyendo monitorización multimodal y manejo en una UCI con personal médico y de enfermería experto, corrección de las alteraciones de la coagulación, prevención del tromboembolismo con medias de compresión mecánica intermitente, control precoz e intensivo de la presión arterial, control de los valores sanguíneos de glucosa evitando la hiper

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

e hipoglucemia, tratamiento de la fiebre, uso de anticomiciales para el tratamiento de las crisis epilépticas con expresión clínica (no para su profilaxis) y manejo precoz y agresivo de las complicaciones médicas.

Se practicó monitorización de la PIC en los pacientes con HIE y GCS  $\leq$  8, en aquéllos con evidencia de herniación transtentorial y en aquéllos con IVH o hidrocefalia significativa, tratándose la hipertensión intracraneal en caso de ocurrir ésta.

### **4.10.- CIRUGÍA.**

En todos los pacientes tras el ingreso se consultó de manera rutinaria a un neurocirujano para evaluar la necesidad de tratamiento quirúrgico y/o drenaje ventricular externo (DVE).

Se indicó la colocación de DVE en aquellos pacientes con IVH moderada-grave (hematomas supratentoriales con gran invasión ventricular) o hidrocefalia obstructiva secundaria. Se recogió la variable:

- Drenaje Ventricular: SI / NO

La indicación de intervención neuroquirúrgica se llevó a cabo siguiendo las guías de práctica clínica establecidas o cuando el neurocirujano lo consideró necesario. Se recogió la variable:

- Intervención Quirúrgica: SI/NO.

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

Cuando se decidió el abordaje quirúrgico se llevó a cabo en todos los casos craneotomía estándar con corticotomía y evacuación del hematoma, con o sin DVE.

### **4.11.- EVOLUCIÓN CLÍNICA.**

Obtuvimos como datos evolutivos clínicos sobre las variables generales:

- Días de estancia en UCI.
- Mortalidad durante la estancia en UCI.
- Mortalidad al alta hospitalaria.
- Se comparó así mismo la mortalidad prevista a los 30 días (en función del ICH score al ingreso) con la real observada para dicho periodo.

### **4.12.- PROTOCOLO, CRONOGRAMA Y PROCEDIMIENTO DE RECOGIDA DE DATOS.**

Se elaboró un protocolo de recogida de datos incluyendo variables que se introducen de manera rutinaria en la historia clínica de los pacientes ingresados en UCI con alguna lesión neurológica, siendo por este motivo fácilmente recuperables la historia clínica del paciente, y dando lugar a una baja exclusión de casos por registro incompleto de variables o pérdida de variables aisladas.



## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

La recogida de datos fue prospectiva en dos centros (Hospital Carlos Haya de Málaga, Hospital de Rehabilitación y Traumatología de Virgen de las Nieves de Granada) y parcialmente retrospectiva en uno (Hospital Neurotraumatológico de Jaén), pero los resultados no variaron de forma significativa cuando al final del estudio analizamos de manera estratificada los datos procedentes del centro que recogió los datos de modo retrospectivo con respecto a los datos procedentes de los dos centros que participaron de forma prospectiva.

El período de recogida de datos no fue simultáneo para los tres centros hospitalarios participantes. La recogida de los datos, se inició en el Hospital Carlos Haya de Málaga, donde se incluyeron 111 pacientes ingresados consecutivamente en el periodo 2006-2011 con el diagnóstico de HIE supratentorial. El Hospital de Rehabilitación y Traumatología Virgen de las Nieves de Granada reclutó 78 pacientes entre Octubre de 2009 y Enero de 2012. En el Hospital Neurotraumatológico de Jaén se incluyeron 74 pacientes consecutivos ingresados en UCI con el diagnóstico de HIE supratentorial entre Enero de 2010 y Enero de 2012. El estudio incluyó por tanto un total de 263 pacientes.

Para nuestro estudio de cohorte, la información fue recogida por médicos intensivistas especialmente entrenados en esta tarea, siendo los datos recogidos por el mismo médico en cada hospital para evitar variabilidad.

Para cada paciente reclutado, se rellenó un protocolo de recogida de datos en formato papel. Posteriormente se diseñó una base de datos en PSPP,

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

introduciéndose en la misma los datos respectivos de cada paciente por el médico encargado. A cada hospital se le asignó un código, para poder evaluar la procedencia de los pacientes de forma anónima. Las bases de datos de los tres centros se agruparon finalmente en 2013, procediéndose al análisis estadístico.

Los datos de filiación se recogieron mediante el número de historia clínica, preservando así, de nuevo, el anonimato del paciente.

Se evaluaron las siguientes variables:

- Edad
- Nivel de gravedad evaluado por el APACHE II, calculado con las peores puntuaciones de las variables fisiológicas y analíticas de las primeras 24 horas de estancia.
- Grado de afectación neurológica, evaluado por la puntuación en el GCS al ingreso del paciente en UCI y la peor puntuación del GCS en las primeras 24 horas de estancia en UCI.
- Grado de afectación neurológica, medida por la presencia o no de alteraciones pupilares al ingreso en UCI. Se evaluaron simetría y reactividad pupilar, clasificándose en: isocóricas, anisocoria y midriasis.
- Características del hematoma: se evaluó la localización, volumen e invasión ventricular según las categorías previamente descritas.

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

- Medidas terapéuticas: se evaluó si el paciente se sometió a intervención quirúrgica con evacuación del hematoma y si fue preciso o no colocar un DVE.
- Evolución clínica: se evaluaron los días de estancia en UCI, la mortalidad en UCI y la mortalidad hospitalaria de los pacientes.

En el Hospital Carlos Haya de Málaga se utilizó de modo rutinario el programa informático UCI-CX para la recogida de datos correspondientes a las variables, tras examinar en la HC los cursos clínicos, las constantes horarias, los resultados de las analíticas y los informes de las pruebas neurorradiológicas, quirúrgicos y de alta. Las exploraciones radiológicas (como el TAC) se archivan de forma sistemática en dicho centro a través del programa informático Centricity, pudiendo gracias a él ser consultadas en cualquier momento.

### **4.13.- NORMAS DE CUMPLIMIENTO ÉTICO Y DE CONFIDENCIALIDAD.**

Para este estudio, recibimos la aprobación del Comité de Ética en Investigación de los tres hospitales (Comité Ético de Investigación Málaga Nordeste, Comité de Ética en Investigación de Granada, Comité de Ética en Investigación de Jaén), que forman parte de la Red de Comités Ética de la Investigación del Sistema Sanitario Público de Andalucía (CEIs-SSPA).

Este estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con los principios expresados en la Declaración de Helsinki y en sus revisiones. Originalmente adoptada en junio de 1964 en Helsinki, Finlandia, ha sido sometida a cinco

revisiones y dos clarificaciones, creciendo considerablemente por esto su longitud de 11 a 37 párrafos <sup>(197,198)</sup>. La Declaración es un importante documento en la historia de la investigación ética, como un significativo esfuerzo de la comunidad médica para autorregularse, y forma la base de muchos de los documentos subsecuentes. La Declaración de Helsinki ha sido promulgada por la Asociación Médica Mundial (WMA) como un cuerpo de principios éticos que deben guiar a la comunidad médica y otras personas que se dedican a la experimentación con seres humanos. Por muchos es considerada como el documento más importante en la ética de la investigación con seres humanos, a pesar de que no es un instrumento legal que vincule internacionalmente. Su autoridad emana del grado de codificación interna y de la influencia que ha ganado a nivel nacional e internacional.

En este estudio no se obtuvo el consentimiento informado al ser observacional y en parte retrospectivo (lo que aún dificulta más su obtención), y todos los datos se analizaron de forma anónima. Estos puntos fueron planteados ante el Comité de Ética de los tres hospitales, y el estudio fue aprobado.

#### **4.14.- MÉTODOS ESTADÍSTICOS.**

Se han utilizado métodos descriptivos generales, analíticos univariantes y de regresión lineal.

##### **4.14.1.- MÉTODOS DESCRIPTIVOS GENERALES.**

Los resultados se han expresado como medias  $\pm$  desviación estándar para las variables cuantitativas. Las variables cualitativas como porcentajes y frecuencias.

### **4.14.2.- MÉTODOS ANALÍTICOS UNIVARIANTES.**

En el caso de variables continuas, se ha utilizado el test de homogeneidad de dos medias de muestras independientes (test de Student). Cuando existían más de dos grupos se ha utilizado el análisis de la Varianza (ANOVA), y, en el caso de existir diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, se aplicó el test de Newman-Keuls.

Para evaluar la asociación entre dos variables categóricas se ha utilizado el test de la Chi cuadrado. Para evaluar la asociación entre dos variables cuantitativas se ha aplicado el coeficiente de correlación de Pearson y la regresión lineal.

En el análisis univariable se estudió la relación de la mortalidad hospitalaria (resultado final) con las variables clínicas: edad, nivel de gravedad medido por el APACHE II, grado de afectación neurológica medido por el GCS / alteraciones pupilares, y días de estancia en UCI. También se estudió la relación de la mortalidad hospitalaria con las variables radiológicas localización, volumen del hematoma y presencia de hemorragia intraventricular; así como con las variables terapéuticas colocación de DVE y tratamiento quirúrgico.

También se realizó el análisis univariable estudiando la relación de la presencia de IVH con el resto de variables mencionadas (edad, APACHE II,

GCS, alteraciones pupilares, estancia en UCI, mortalidad intra-UCI / hospitalaria, localización y volumen del hematoma, colocación de DVE y tratamiento quirúrgico).

### **4.14.3.- MÉTODOS DE ANÁLISIS MULTIVARIANTE.**

En el modelo multivariante se realizó mediante regresión logística múltiple. Se incluyeron aquellas variables que en el análisis univariable previo hubieran alcanzado un nivel de significación estadística con  $p < 0,05$ . Aplicamos este método para investigar el efecto de variables que pudieran ser predictivas de fallecimiento o supervivencia del paciente, siendo pues la variable dependiente, mortalidad del paciente al alta hospitalaria. En aquellas variables incluidas en el modelo final (edad, GCS, cambios pupilares al ingreso, volumen del hematoma, tratamiento quirúrgico) se analizaron la odds ratio (OR) y los intervalos de confianza (IC) al 95%.

### **4.14.4.- ESTUDIO DE PROPENSIÓN.**

Para controlar el sesgo de confusión, se utilizó el apareamiento por índice de propensión <sup>(199)</sup>, en pacientes afectos de HIE con o sin extensión ventricular.

El primer análisis se llevó a cabo sobre el grupo de 163 pacientes con hemorragia intraventricular. El índice de propensión para la variable dependiente intervención quirúrgica se calculó en función de las variables independientes edad, GCS al ingreso, cambios pupilares, localización y

volumen del hematoma. El área bajo la curva ROC de éste índice de propensión fue de 0,92 (0,88-0,97).

Para finalizar también se analizó de modo similar al anterior mediante índice de propensión el grupo de pacientes con HIE sin extensión intraventricular, con un área bajo la curva ROC en este caso de 0,83 (0,74-0,91).

### **4.15.- PROGRAMAS ESTADÍSTICOS.**

Para los análisis estadísticos se utilizaron los programas PSPP, y el R 2.14.2.

El PSPP, es un paquete libre, con una interfaz llamada PSPPire que ha sido compilada para diversos sistemas operativos como Linux, además de versiones para Windows y OS X. El PSPP es un programa estadístico de código abierto que tiene todas las posibilidades del SPSS. (*Statistical Package for the Social Science*, aunque también se ha referido como *Statistical Product and Service Solutions*) pero gratuito y sin requerir licencia para su uso.

Se utilizó la versión R del programa 3.01 para Macintosh para el análisis estadístico, con el módulo no aleatorio para el análisis de propensión.

En todos los contrastes de hipótesis se consideró un nivel de significación de  $p < 0,05$ .

## **5. RESULTADOS.**



### 5.1.- DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA.

El estudio incluyó 263 pacientes: 111 procedentes del Hospital Carlos Haya de Málaga, 78 del Hospital Virgen de las Nieves de Granada y 74 del Hospital Neurotraumatológico de Jaén, con una edad media de  $59,74 \pm 14,14$  años.

El nivel de consciencia de los pacientes fue cuantificado en base al GCS (Anexo 1), siendo el valor medio al ingreso en UCI de  $8 \pm 4$  puntos. La media del peor valor del GCS durante el primer día de ingreso en UCI fue de  $7 \pm 4$  puntos.

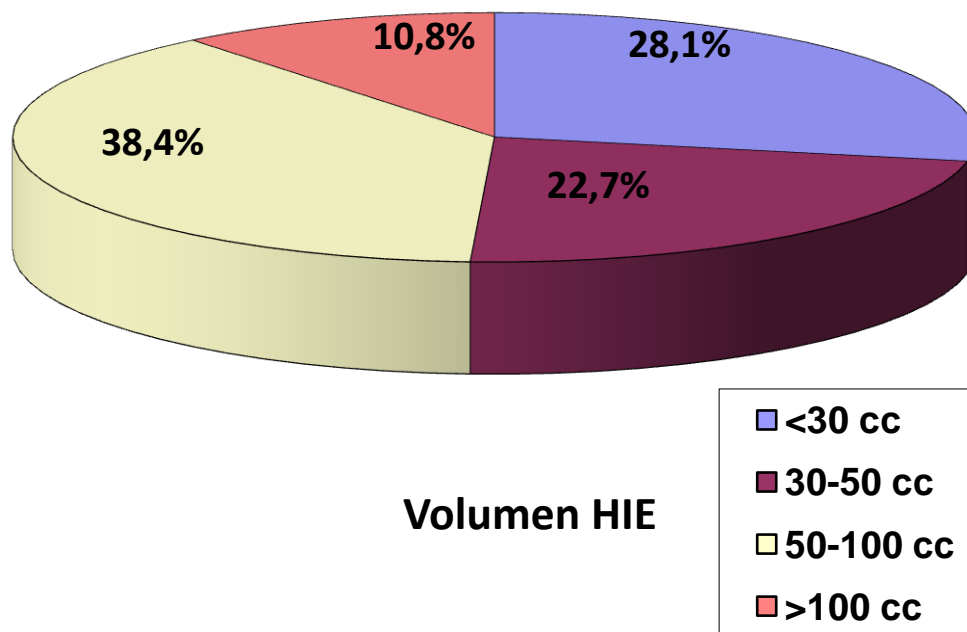
184 pacientes (70%) mostraron pupilas isocóricas a su ingreso, 49 presentaban anisocoria (18,6%), y en 30 (11,4%) se observó midriasis bilateral arreactiva.

Se utilizó como sistema de clasificación de severidad o gravedad el sistema de puntuación APACHE II (Anexo 8), con un valor medio de  $20,70 \pm 7,68$  puntos.

En 142 casos (54%) la localización del hematoma fue lobar, mientras que en 121 fue profunda afectando a ganglios basales / tálamo (46%).

28,1% de los hematomas presentaron un volumen inferior a 30 cc, en el 22,7% el volumen fue entre 30 y 50 cc, en el 38,4% fue entre 50 y 100 cc, y en el 10,8% fue superior a 100 cc.

Se observó IVH en 163 pacientes (62%).



El ICH score fue de  $2,32 \pm 1,04$  puntos (con un rango de 0 a 5 al excluirse en nuestro estudio los hematomas espontáneos de localización infratentorial).

El 29,7% (n=78) de los pacientes fueron tratados quirúrgicamente, colocándose DVE en el 16,7% (n = 44).

La estancia media en UCI fue de  $8,74 \pm 10,95$  días. La mortalidad en UCI fue del 43,3% y la mortalidad hospitalaria de un 53,2%.

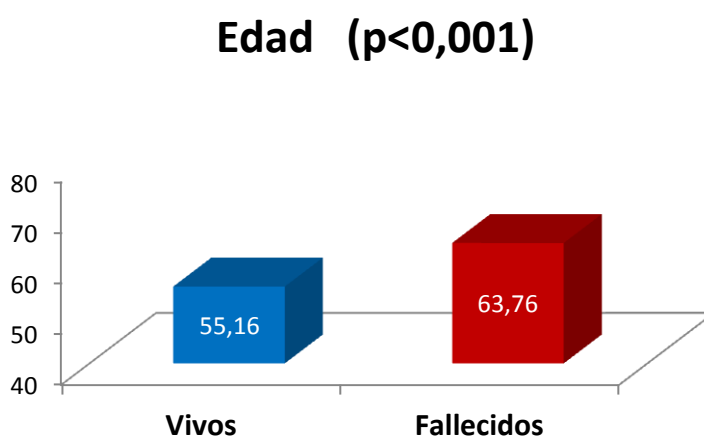
## 5.2.- ANALISIS UNIVARIABLE DE LA RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD Y RESTO DE VARIABLES.

### 5.2.1.- RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD Y EDAD.

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

Se observó que existía relación entre la tasa de mortalidad y la edad. Así los 140 pacientes que fallecieron durante su estancia hospitalaria tenían una edad media de  $63,76 \pm 12,27$  años frente a una edad media de  $55,16 \pm 14,76$  años en los 123 que sobrevivieron, siendo las diferencias estadísticamente significativas (e.s.),  $p < 0,001$ .

En la siguiente grafica se muestra la relación entre mortalidad y edad.



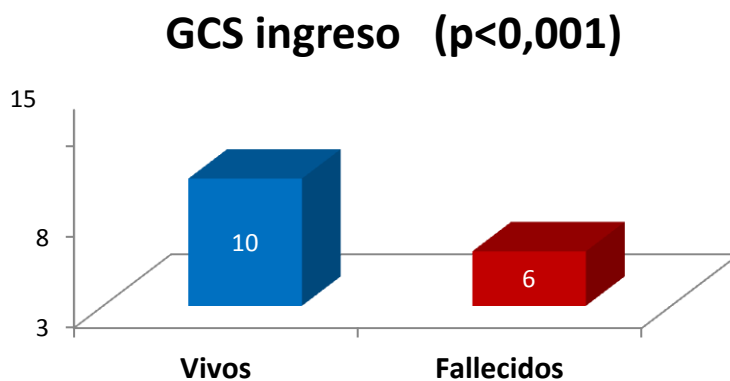
### 5.2.2.- RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD Y NIVEL DE CONSCIENCIA.

La afectación del nivel de consciencia se evaluó a través del GCS, cuantificándose el valor al ingreso en UCI y el peor valor de las primeras 24 horas.

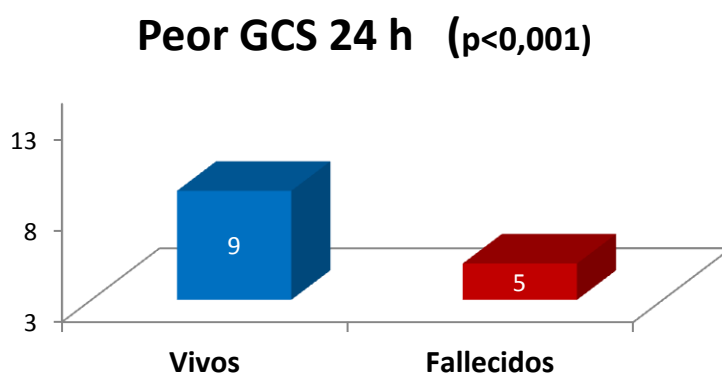
Así se observó que los pacientes que fallecieron presentaron menor nivel de consciencia que los que sobrevivieron, con puntuaciones medias del GCS al ingreso de  $10 \pm 4$  en los supervivientes y de  $6 \pm 3$  en los que

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

fallecieron, siendo las diferencias entre ambas e.s. ( $p < 0,001$ ), como puede verse en la siguiente gráfica:



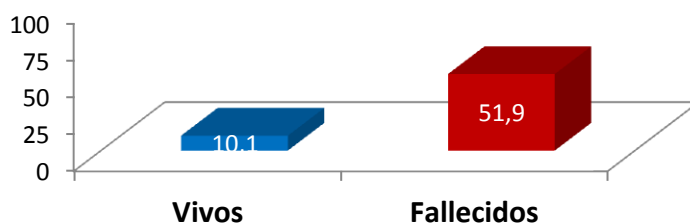
También en los pacientes fallecidos fue inferior la peor puntuación GCS durante las primeras 24 horas en UCI, así los supervivientes presentaron valores medios de  $9 \pm 4$  puntos y los fallecidos de  $5 \pm 3$  puntos ( $p < 0,001$ ) como refleja el gráfico:



### 5.2.3.- RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD Y CAMBIOS PUPILARES AL INGRESO.

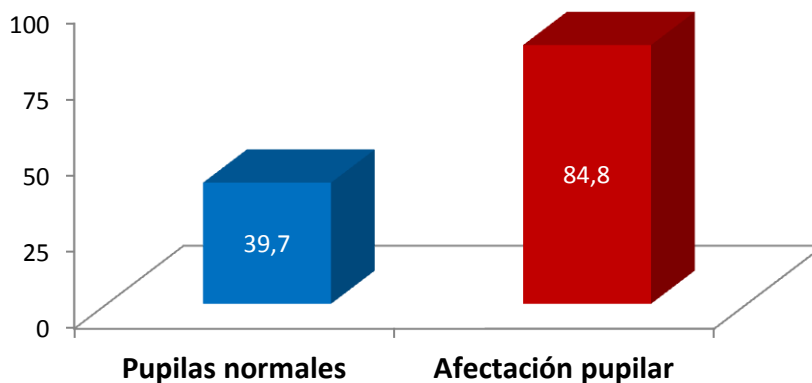
Los pacientes fallecidos presentaron cambios pupilares a su ingreso en una proporción más alta respecto a los supervivientes 47,8% vs. 9,8% respectivamente, siendo esta diferencia también e.s.  $p < 0,001$ :

#### Cambios pupilares al ingreso ( $p < 0,001$ )



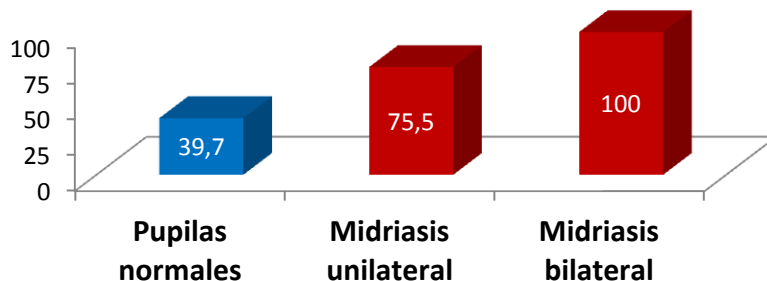
Para una más clara interpretación de los resultados vamos a analizar la relación entre cambios pupilares y mortalidad desde otra perspectiva, en concreto la mortalidad en el grupo de pacientes con cambios pupilares y mortalidad en ausencia de cambios pupilares al ingreso. Y observamos que de 184 pacientes sin cambios pupilares al ingreso fallecieron 73 (39,7%) y de los 79 con cambios pupilares fallecieron 67 (84,8%), ( $p < 0,001$ ).

### Mortalidad-cambios pupilares ( $p < 0,001$ )



Profundizando aún más en la relación entre ambas variables observamos que si de los 184 pacientes sin cambios pupilares al ingreso fallecieron 73 (39,7%), en el grupo con cambios pupilares de 49 con midriasis unilateral fallecieron 37 (75,5%) y de 30 con midriasis bilateral al ingreso fallecieron el 100% ( $p < 0,001$ ). En el grupo de 79 pacientes (30%) que presentaban anomalías pupilares a su ingreso, la mortalidad observada a los 30 días fue del 83% (la mortalidad prevista a los 30 días mediante el ICH score fue del 62% en este grupo), mientras que en el grupo de 184 pacientes restantes sin anomalías pupilares la mortalidad observada a los 30 días fue del 37% (muy próxima a la calculada según el ICH score, que era de un 38% para este grupo).

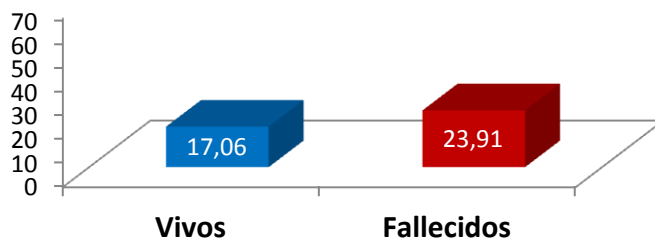
### Mortalidad-Cambios pupilares ( $p < 0,001$ )



#### 5.2.4.- RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD E ÍNDICE DE GRAVEDAD.

Los pacientes que fallecieron durante su estancia hospitalaria puntuaron más alto en el sistema APACHE II, con valores medios en los supervivientes de  $17,06 \pm 7,18$ , frente a  $23,91 \pm 6,61$  en los fallecidos, siendo la diferencia de puntuaciones entre ambos grupos e.s. ( $p < 0,001$ ), como refleja el gráfico:

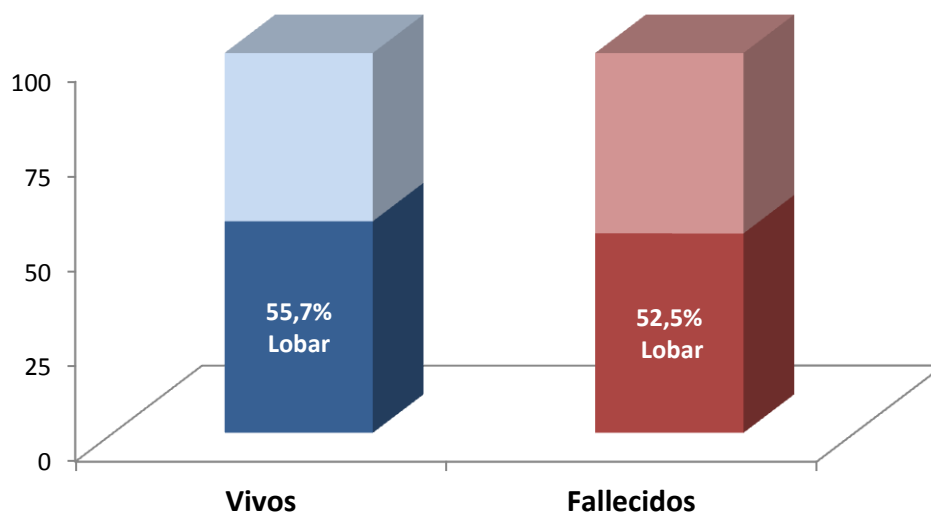
### APACHE II ( $p < 0,001$ )



### 5.2.5.- RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD Y LOCALIZACIÓN DEL HEMATOMA.

Con un 55,7% de localizaciones lobares en los supervivientes frente al 52,5% en los fallecidos, no hubo diferencia significativa en la mortalidad del grupo de pacientes con localización lobar frente a la de aquellos con localización en ganglios basales / tálamo ( $p=0,6$ ):

#### Mortalidad-localización hematoma ( $p=0,6$ )

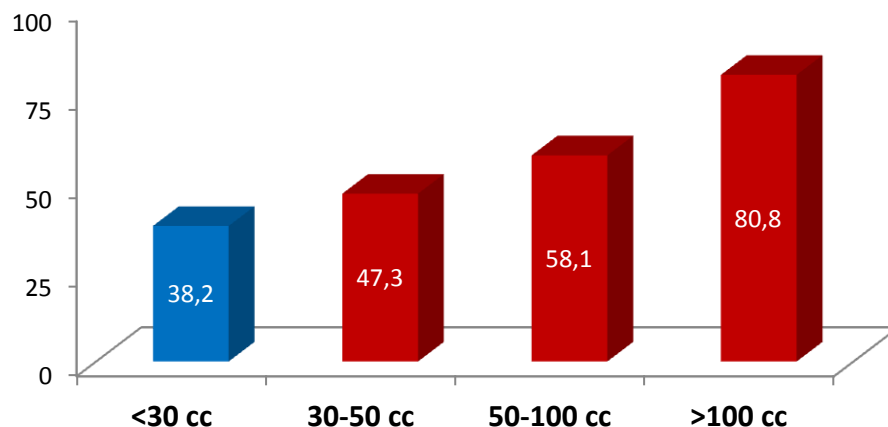


### 5.2.6.- RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD Y VOLUMEN DEL HEMATOMA..

Con un 38,2% de fallecidos en pacientes con hematomas de volumen inferior a 30 cc frente a un 58% en aquellos con volumen superior a 30 cc, la probabilidad de fallecer fue significativamente mayor ( $p=0,001$ ), cuanto mayor fue el volumen del hematoma, como puede apreciarse en la siguiente gráfica:



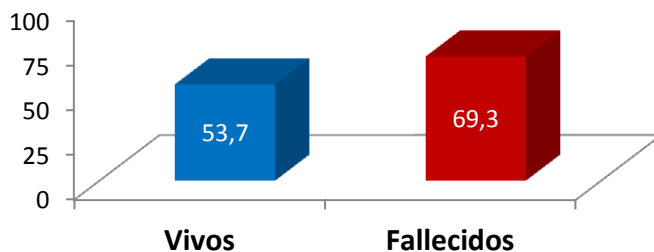
### Mortalidad-volumen hematoma(p=0,001)



#### 5.2.7.- RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD Y HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR (IVH).

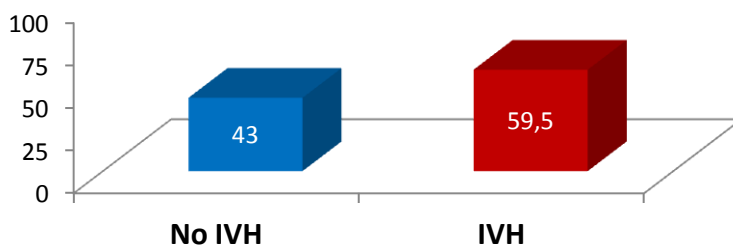
Los pacientes fallecidos presentaron extensión intraventricular de la hemorragia intracerebral supratentorial en una proporción más alta respecto a los supervivientes, 69,3% (n=97) vs. 53,7% (n=66) respectivamente, siendo esta diferencia también e.s. p=0,009:

### Hemorragia intraventricular (p=0,009)



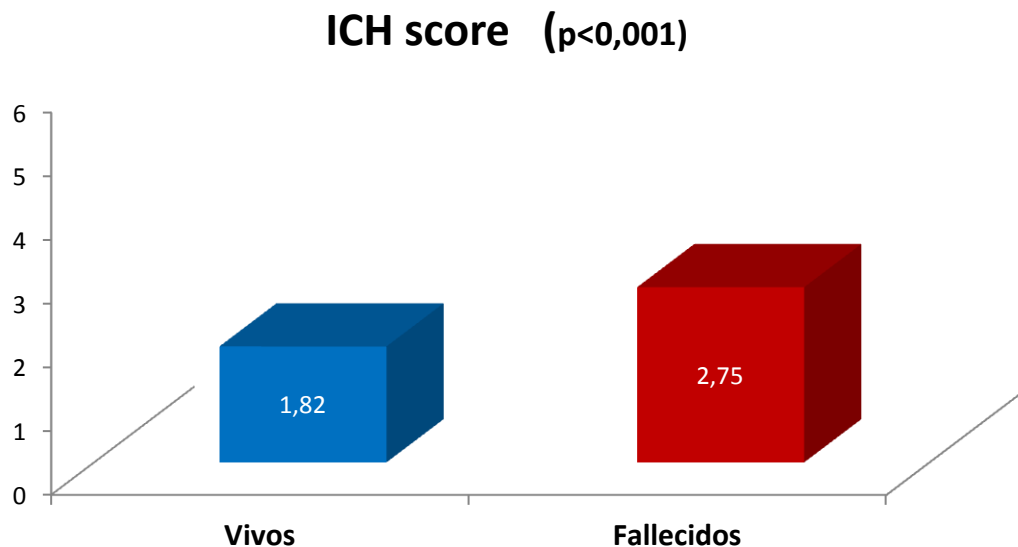
Vistos los datos desde otra perspectiva al igual que hicimos previamente con los cambios pupilares, observamos que de 100 pacientes sin IVH fallecieron 43 (43%) y de 163 con IVH fallecieron 97 (59.5%) (p=0.009).

### Hemorragia intraventricular (p=0.009)



#### 5.2.8.- RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD E ICH SCORE.

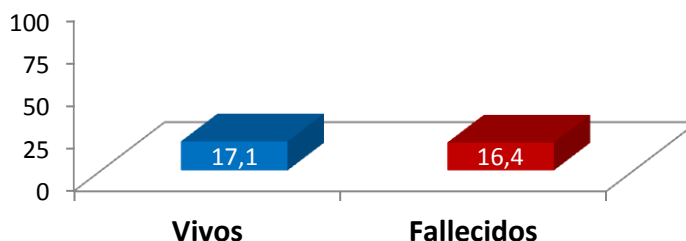
La puntuación ICH score fue significativamente (p<0,001) más alta en los pacientes fallecidos, con una media de  $2,75 \pm 0,91$  frente a  $1,82 \pm 0,94$  en los supervivientes:



**5.2.9.- RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD Y COLOCACIÓN DE DRENAJE VENTRICULAR EXTERNO (DVE).**

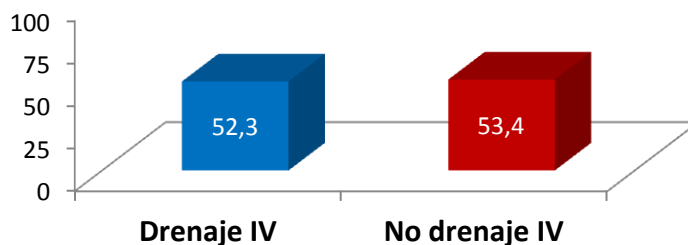
Se colocó drenaje ventricular externo en 44 pacientes (de los cuales sólo 1 presentó hidrocefalia sin observarse extensión intraventricular de su hemorragia supratentorial). La diferencia entre el porcentaje de fallecidos que llevaron DVE (16,4%, n=23) y el de supervivientes (17,1%, n=21) fue no significativa (n.s.) p=0,8:

### Drenaje ventricular externo (p=0,8)



Así mismo de 44 pacientes a los que se les colocó DVE fallecieron 23 (52,3%) y de 219 a los que no se les practicó fallecieron 117 (53,4%) (p=0,8):

### Drenaje ventricular externo (p=0,8)

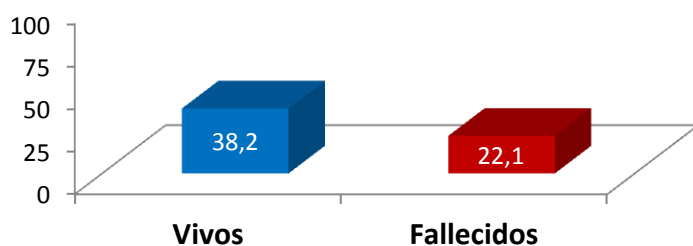


#### 5.2.10.- RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD Y TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

Otra de las variables significativamente (p=0,004) relacionadas con la mortalidad en el análisis univariante fue el tratamiento quirúrgico: sólo un 22,1% (n=31) de los fallecidos había sido intervenido quirúrgicamente, frente a

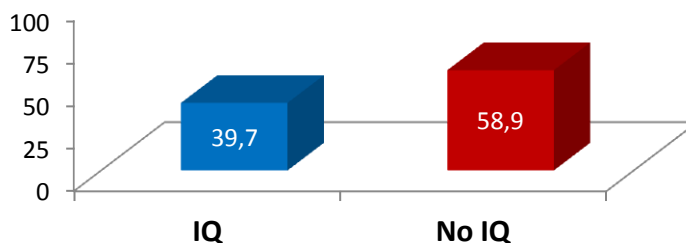
un 38,2% (n=47) de supervivientes operados. Dicho de otro modo, en el grupo de 78 pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente la tasa de mortalidad fue del 39,7%, frente a un 58,9% en los 185 pacientes que no lo fueron (p=0,004):

### Tratamiento quirúrgico (p=0,004)



De igual modo a lo visto previamente con las otras variables cualitativas, analizamos en un doble sentido la relación mortalidad e intervención quirúrgica (IQ). Y observamos que de 185 enfermos a los que no se les realizó IQ fallecieron 109 (58,9%) y de 78 a los que se les realizó IQ fallecieron 31 (39,7%) (p=0,004). De los 78 pacientes operados fallecieron en la UCI 22 (28,2%) y de los 185 no operados fallecieron 79 (48,5%), siendo la diferencia en la mortalidad intra-UCI para ambos grupos también e.s. (p= 0,001).

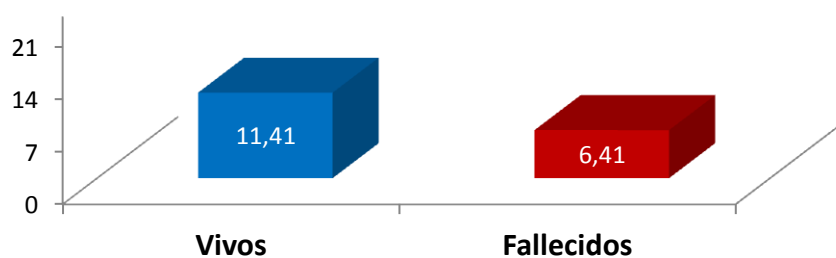
### Tratamiento quirúrgico- Mortalidad (p=0,004)



#### 5.2.11.- RELACIÓN ENTRE MORTALIDAD Y DURACIÓN DE INGRESO EN UCI.

La última variable estudiada, y significativamente relacionada con la mortalidad fue la duración de la estancia hospitalaria en UCI. Los pacientes fallecidos presentaron una duración media de ingreso en UCI de  $6,41 \pm 9,08$  días frente a  $11,41 \pm 12,26$  días en los supervivientes, diferencia e.s. ( $p < 0,001$ ):

### Duración ingreso en UCI (p<0,001)



## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

En resumen, se observó que los pacientes que fallecieron durante su estancia hospitalaria eran de más edad, tenían un GCS más bajo y una mayor incidencia de cambios pupilares al ingreso, un valor más bajo del peor GCS durante el primer día de ingreso y unas puntuaciones APACHE II e ICH score más altas. Los pacientes que fallecieron durante su estancia hospitalaria presentaron hematomas de mayor volumen y más frecuentemente extendidos al sistema ventricular, fueron tratados con más frecuencia de modo conservador y tuvieron estancias hospitalarias más cortas en UCI (Tabla 4).

**Tabla 4.- Relación entre mortalidad y resto de variables**

<b>VARIABLES</b>	<b>Supervivientes (n=123)</b>	<b>No supervivientes (n=140)</b>	<b>p</b>
Edad	55,16 ± 14,76	63,76 ± 12,27	<0,001
GCS al ingreso	10,25 ± 3,78	6,51 ± 3,42	<0,001
Peor GCS en el primer día en UCI	8,84 ± 3,93	5,31 ± 2,87	<0,001
Cambios pupilares al ingreso			
Normal	90,2%(n=111)	52,1% (n=73)	<0,001
Anisocoria	9,8% (n=12)	26,4% (n=37)	
Midriasis bilateral arreactiva	0% (n=0)	21,4% (n=30)	
APACHE-II	17,06 ± 7,18	23,91 ± 6,61	<0,001
Localización del hematoma			
Lobar	55,7% (n=68)	52,5% (n=73)	0,6
Ganglios basales/tálamo	44,3% (n=54)	47,5% (n=66)	
Volumen del hematoma*			
<30 cc	36,5% (n=42)	20,5% (n=26)	0,001
30-50 cc	25,2% (n=29)	20,5% (n=26)	
50-100 cc	33,9% (n=39)	42,5% (n=54)	
>100 cc	4,3% (n=5)	16,5% (n=21)	
Hemorragia intraventricular	53,7% (n=66)	69,3% (n=97)	0,009
ICH score	1,82 ± 0,94	2,75 ± 0,91	<0,001
Drenaje ventricular externo	17,1% (n=21)	16,4% (n=23)	0,8
Tratamiento quirúrgico evacuador	38,2% (n=47)	22,1% (n=31)	0,004
Duración (días) ingreso en UCI	11,41 ± 12,26	6,41 ± 9,08	<0,001

\*No se pudo estimar el volumen del hematoma en 21 pacientes



**5.2.12.- RELACIÓN DE LA MORTALIDAD CON LA EDAD Y GCS CATEGORIZADAS EN INTERVALOS EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA O AUSENCIA DE HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR (IVH).**

Se observó que la tasa de mortalidad se elevaba de modo significativo para el grupo de pacientes de edad superior a 75 años y en aquellos con un GCS por debajo de 8 puntos. Al no ser lineal la relación entre estas dos variables y la mortalidad (Tabla 5), ambas fueron divididas en intervalos para su análisis multivariante.

**Tabla 5.- Relación de la mortalidad con la edad y GCS, categorizadas en intervalos en función de la presencia o ausencia de IVH**

<b>Variables categorizadas</b>	<b>Total</b> (n=263)	<b>Sin IVH</b> (n=100)	<b>Con IVH</b> (n=163)
<b>GCS al ingreso <sup>(a)</sup></b>			
14 - 15 puntos	41 (17,1%)	21 (9,5%)	20 (25%)
9 - 13 puntos	69 (33,3%)	30 (26,7%)	39 (38,5%)
6 - 8 puntos	71 (63,4%)	24 (54,2%)	47 (68,1%)
< 6 puntos	82 (79,3%)	25 (80%)	57 (78,9%)
<b>Edad <sup>(b)</sup></b>			
<50 años	62 (35,5%)	32 (34,4%)	30 (36,7%)

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

50 - 74 años	163 (52,1%)	54 (38,9%)	109 (58,7%)
≥ 75 años	38 (86,8%)	14 (78,6%)	24 (91,7%)

a),b) Diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre los diferentes intervalos de GCS al ingreso ( $p < 0,001$ ) y de edad ( $p < 0,05$ ) para el conjunto de la población de pacientes sin y con IVH.

En el grupo de 163 pacientes con IVH, se observó que en los 6 casos a los que se practicó DVE la tasa de mortalidad era de un 16,7%, frente a un 60,1% en los 157 restantes ( $p = 0,029$ ).

De los 263 pacientes de nuestro estudio, 125 tenían un GCS  $\geq 8$  al ingreso en UCI, de los cuales 40 se intervinieron quirúrgicamente y 85 no se operaron, no observándose diferencia significativa en las tasas de mortalidad de ambos subgrupos (27,5% vs. 32,9% respectivamente,  $p = 0,346$ ).

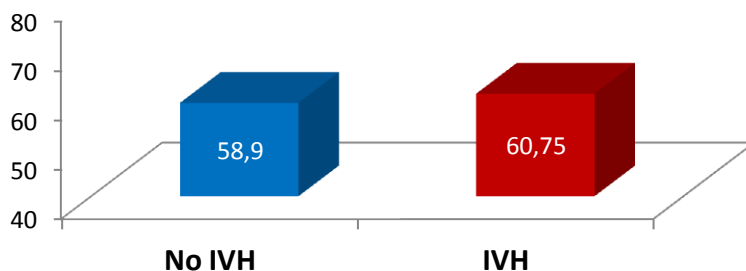
De este grupo de 125 pacientes con GCS  $\geq 8$  puntos, 55 no tenían IVH (mortalidad 21,8%) y 70 sí (mortalidad 38,6%). En el primer subgrupo de 55 pacientes sin IVH, se practicó tratamiento quirúrgico a 21, observándose en ellos una mortalidad del 33,3% frente a una mortalidad del 14,7% en los 34 pacientes que no se operaron ( $p = 0,1$ ). En los 70 pacientes restantes con GCS  $\geq 8$  y IVH, la mortalidad fue del 21,1% en los 19 operados y del 45,1% en los 51 manejados de modo conservador ( $p = 0,057$ ).

### 5.3.- ANÁLISIS UNIVARIABLE DE LA RELACIÓN ENTRE HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR (IVH) Y RESTO DE VARIABLES.

#### 5.3.1.- RELACIÓN ENTRE IVH Y EDAD.

No se observó relación significativa entre extensión intraventricular de la hemorragia y edad. En los 163 pacientes en los que se observó IVH la edad media era de  $60,75 \pm 13,78$  años, frente a una edad media de  $58,09 \pm 14,61$  años en los 100 que no presentaron IVH, diferencia n.s. ( $p=0,1$ ):

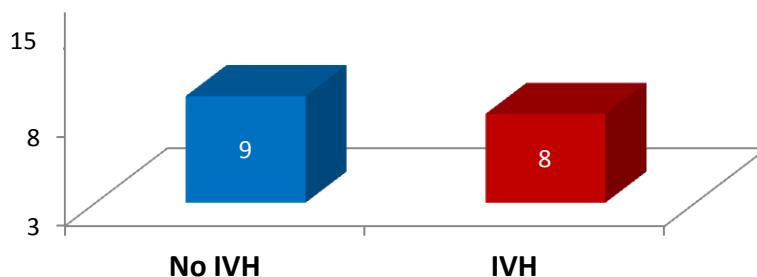
#### Edad ( $p=0,1$ )



#### 5.3.2.- RELACIÓN ENTRE IVH Y NIVEL DE CONSCIENCIA.

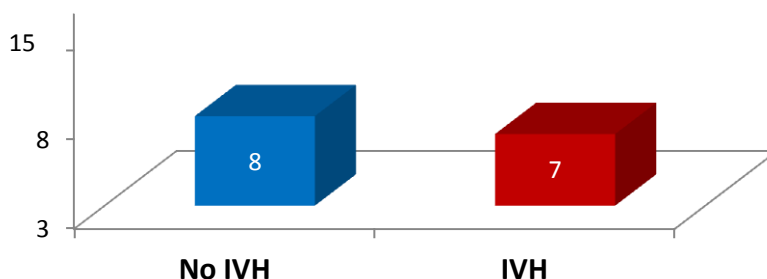
Los pacientes con IVH presentaron menor nivel de consciencia, con puntuaciones medias de GCS al ingreso de  $8 \pm 4$  en los pacientes con IVH y de  $9 \pm 4$  en los que no tenían IVH, siendo las diferencias entre ambas e.s. ( $p=0,01$ ), como se muestra en la siguiente gráfica:

### GCS ingreso (p=0,01)



También en los pacientes con IVH fue inferior la peor puntuación GCS durante las primeras 24 horas en UCI, siendo los valores medios de ésta de  $7 \pm 4$  puntos frente a  $8 \pm 4$  puntos de media en pacientes sin IVH ( $p=0,02$ ) como releja el gráfico:

### Peor GCS 24 h (p=0,02)

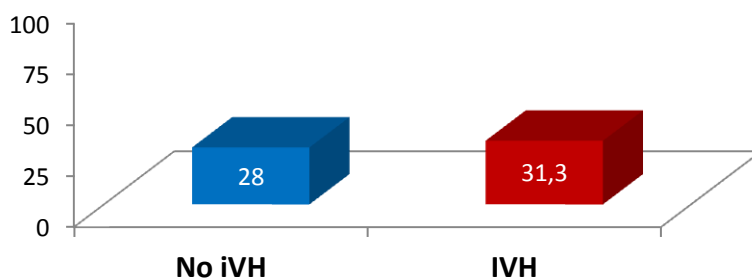


### 5.3.3.- RELACIÓN ENTRE IVH Y CAMBIOS PUPILARES AL INGRESO.

Los pacientes con IVH presentaron cambios pupilares a su ingreso en una proporción más alta respecto a los pacientes sin IVH (31,3% vs. 28%

respectivamente), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,3$ ):

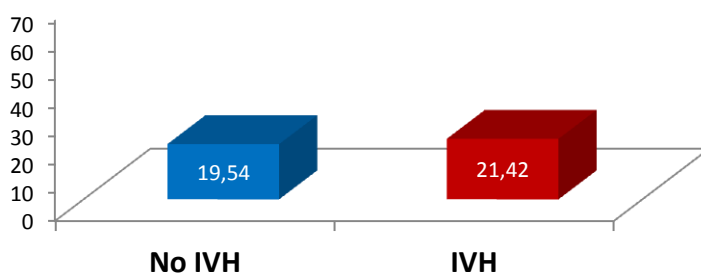
### Cambios pupilares al ingreso ( $p=0,3$ )



### 5.3.4.- RELACIÓN ENTRE IVH E ÍNDICE DE GRAVEDAD.

Los pacientes con IVH puntuaron más alto en el sistema APACHE II, con valores medios  $21,42 \pm 7,55$ , frente a  $19,54 \pm 7,82$  en el grupo de pacientes sin IVH, estando la diferencia de puntuaciones entre ambos grupos en el límite de significación estadística ( $p=0,054$ ) como refleja el gráfico:

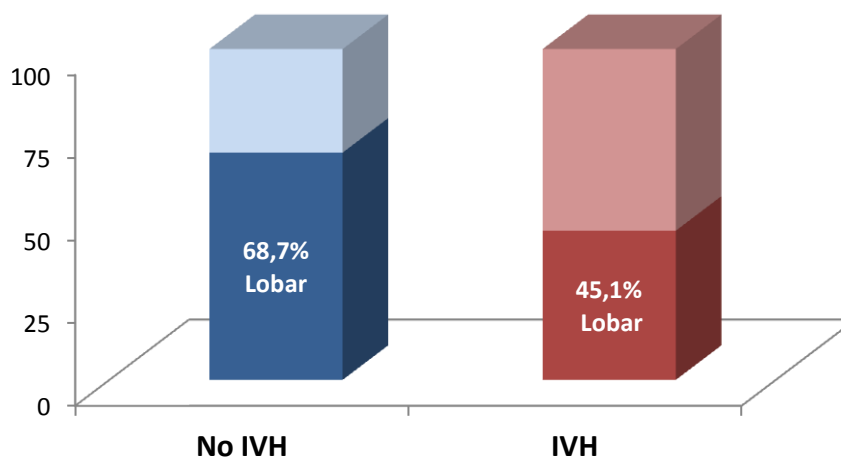
### APACHE II ( $p=0,05$ )



### 5.3.5.- RELACIÓN ENTRE IVH Y LOCALIZACIÓN DEL HEMATOMA

En el 68,7% de los casos sin IVH el origen del hematoma era lobar, mientras que en el 54,9% de los casos con IVH el origen del hematoma era profundo (ganglios basales / tálamo), siendo esta diferencia estadísticamente significativa,  $p < 0,001$ :

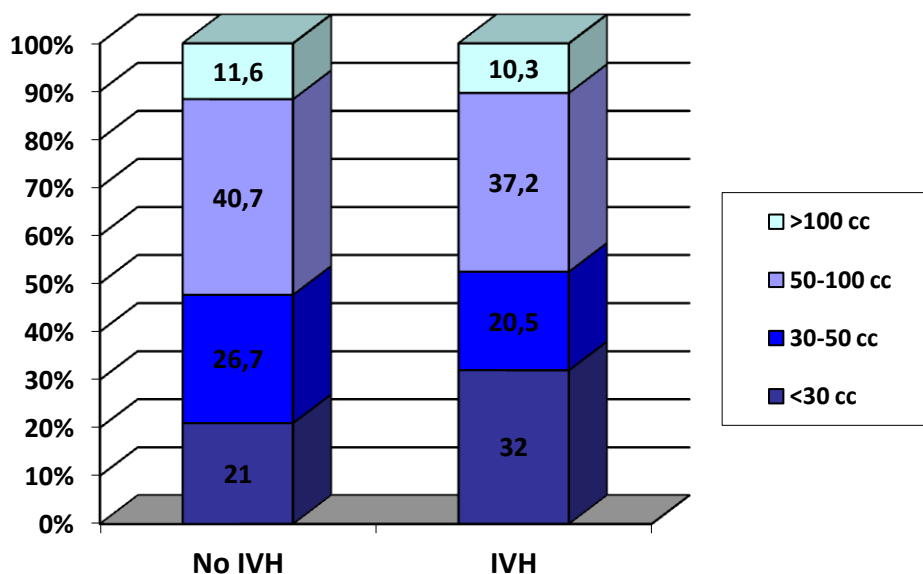
#### Localización ( $p < 0,001$ )



### 5.3.6.- RELACIÓN ENTRE IVH Y VOLUMEN DEL HEMATOMA

No se observó relación significativa entre la extensión ventricular y el volumen del hematoma ( $p=0,3$ ), como puede apreciarse en la siguiente gráfica:

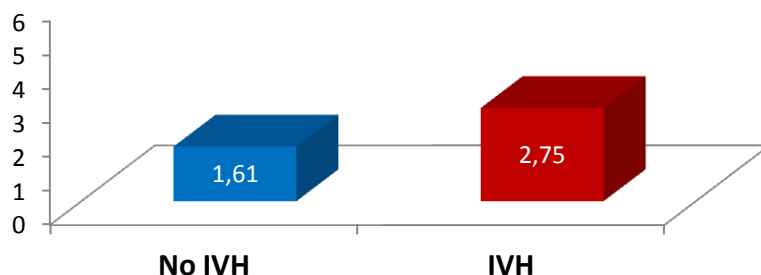
### Volumen p=0,3



#### 5.3.7.- RELACIÓN ENTRE IVH E ICH SCORE

Se observó relación significativa entre la extensión intraventricular de la hemorragia y el ICH score. En los 163 pacientes en los que se observó IVH el ICH score medio era de  $2,75 \pm 0,9$  puntos, frente a un ICH score medio de  $1,61 \pm 0,84$  puntos en los 100 que no presentaron IVH, diferencia e.s. ( $p < 0,001$ ):

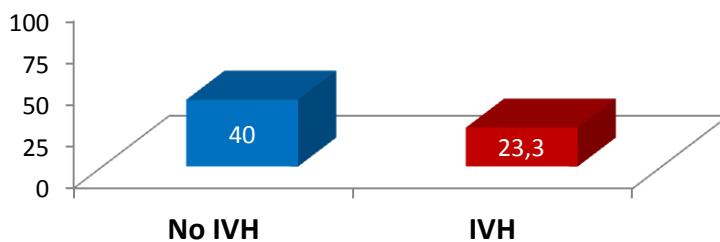
### ICH score ( $p < 0,001$ )



### 5.3.8.- RELACIÓN ENTRE IVH Y TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

Por último, se observó que sólo un 23,3% ( $n=38$ ) de los pacientes con IVH fueron intervenidos quirúrgicamente, frente al 40% ( $n=40$ ) de aquellos sin IVH, siendo la diferencia entre ambos grupos e.s. ( $p=0,004$ ):

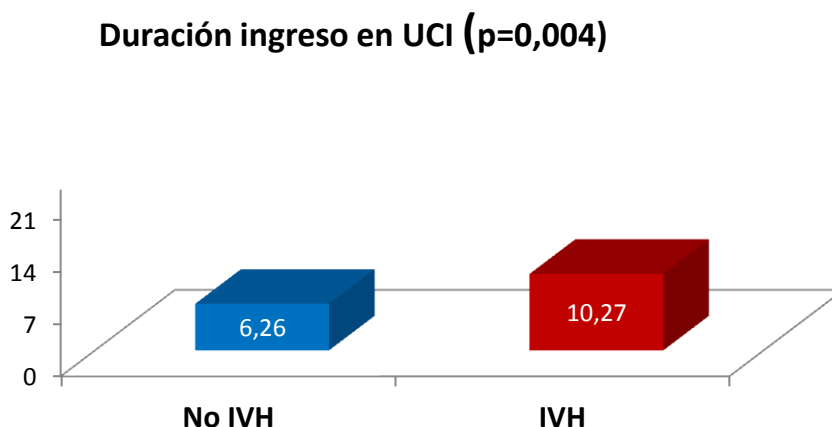
### Tratamiento quirúrgico ( $p=0,004$ )



### 5.3.9.- RELACIÓN ENTRE IVH Y DURACIÓN DE INGRESO EN UCI.



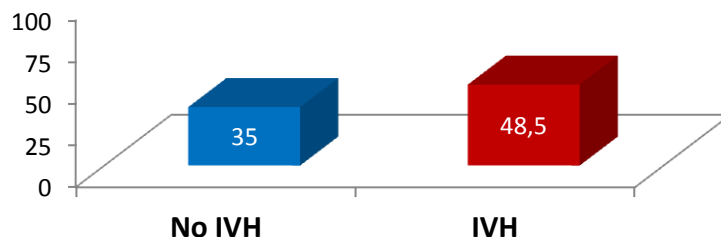
Los pacientes con IVH presentaron una duración media de ingreso en UCI de  $10,27 \pm 12,61$  días frente a  $6,26 \pm 6,87$  días en los pacientes sin IVH, diferencia e.s. ( $p=0,004$ ):



### 5.3.10.- RELACIÓN ENTRE IVH Y MORTALIDAD DURANTE EL INGRESO EN UCI.

Se observó una relación significativa entre la IVH y la variable mortalidad durante el ingreso en UCI: fallecieron en UCI el 48,5% ( $n=79$ ) de los pacientes con IVH frente a 35% ( $n=35$ ) en pacientes sin IVH ( $p=0,03$ ). De los 100 pacientes sin hemorragia intraventricular se operaron 40 de los que fallecieron 13 (32,5%), y no se operaron 60 de los que fallecieron 22 (36,7%), diferencia n.s. ( $p=0,667$ ). De los 163 con hemorragia intraventricular no se operaron 125 falleciendo 70 (56%), y se operaron 38 de los que fallecieron 9 (23,7%) ( $p<0,001$ ).

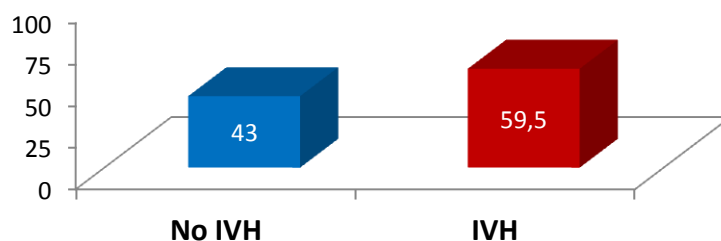
### Mortalidad UCI (p=0,03)



#### 5.3.11.- RELACIÓN ENTRE IVH Y MORTALIDAD HOSPITALARIA.

Los pacientes con IVH fallecieron en una proporción más alta respecto a aquellos sin IVH, 59,5% (n=97) vs. 43% (n=43) respectivamente, siendo esta diferencia e.s. (p=0,009), como ya se comentó en el punto 5.2.7:

### Mortalidad hospitalaria(p=0,009)



La Tabla 6 a modo de resumen recoge las características de los grupos con y sin IVH, sin evidenciarse diferencias en la edad, los cambios pupilares al ingreso, el APACHE-II, o el volumen del hematoma; sin embargo, los pacientes con IVH tenían GCS más bajos, localización más profunda del hematoma, estancias más prologadas en UCI, mayores tasas de mortalidad en UCI y

hospitalaria, y más baja frecuencia de tratamiento quirúrgico (23,3% vs. 40%,  $p=0,004$ ).

**Tabla 6.- Relación entre IVH y resto de variables**

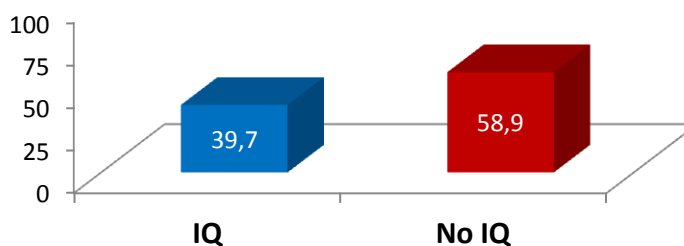
<b>Variables</b>	<b>Sin IVH</b> (n=100)	<b>Con IVH</b> (n=163)	<b>p</b>
Edad	58,09 ± 14,61	60,75 ± 13,78	0,1
GCS al ingreso	9,06 ± 4,18	7,77 ± 3,75	0,01
Peor GCS en día 1 UCI	7,63 ± 4,09	6,56 ± 3,62	0,02
Cambios pupilares al ingreso			
Normal	72% (n=72)	68,7% (n=112)	0,3
Anisocoria	20% (n=20)	17,8% (n=29)	
Midriasis bilateral arreactiva	8% (n=8)	13,5% (n=22)	
APACHE-II	19,54 ± 7,82	21,42 ± 7,55	0,054
Localización hematoma			
Lobar	68,7% (n=68)	45,1% (n=73)	<0,001
Ganglios basales / tálamo	31,3% (n=31)	54,9% (n=89)	
Volumen del hematoma*			
<30 cc	20,9% (n=18)	32,1% (n=50)	0,3
30-50 cc	26,7% (n=23)	20,5% (n=32)	
50-100 cc	40,7% (n=35)	37,2% (n=58)	
>100 cc	11,6% (n=10)	10,3% (n=16)	
ICH score	1,61 ± 0,84	2,75 ± 0,9	<0,001
Tratamiento quirúrgico	40% (n=40)	23,3% (n=38)	0,004
Duración ingreso UCI	6,26 ± 6,87	10,7 ± 12,61	0,004
Mortalidad UCI	35% (n=35)	48,5% (n=79)	0,03
Mortalidad hospitalaria	43% (n=43)	59,5% (n=97)	0,009

\*No se pudo estimar el volumen del hematoma en 21 pacientes

#### 5.4.- ANÁLISIS ESTRATIFICADO DE MORTALIDAD E INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA (IQ) SEGÚN PRESENCIA O NO DE HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR.

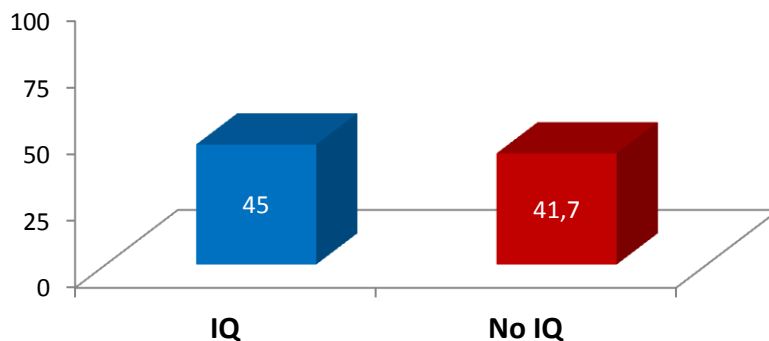
Como ya se vio previamente la mortalidad se relacionó de forma estadísticamente significativa con la IQ. En concreto de 185 enfermos a los que no se les realizó IQ fallecieron 109 (58,9%) y de 78 a los que sí se les practicó IQ fallecieron 31 (39,7%) ( $p=0,004$ ).

**Tratamiento quirúrgico-Mortalidad ( $p=0,004$ )**



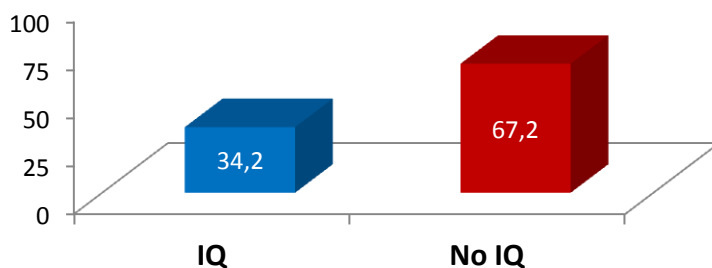
Ahora vamos a analizar la relación entre mortalidad e IQ por separado en los pacientes sin IVH y con IVH. Así de los 100 sin IVH observamos que en 60 no operados fallecieron 25 (41,7%) y de 40 intervenidos quirúrgicamente fallecieron 18 (45%) ( $p= 0,742$ ).

**Tratamiento quirúrgico no IVH-Mortalidad  
( $p=0,742$ )**



Y de los 163 con IVH observamos que de 125 en los que no se realizó IQ fallecieron 84 (67,2%) y de 38 intervenidos quirúrgicamente fallecieron 13 (34,2%) ( $p=0,001$ ).

**Tratamiento quirúrgico IVH-Mortalidad  
( $p=0,001$ )**



En resumen, hemos podido observar que la mortalidad fue menor en los pacientes intervenidos quirúrgicamente que en los no intervenidos siendo

las diferencias e.s., pero cuando se estudia por separado la relación entre mortalidad e IQ vemos las diferencias fueron e.s solo en el grupo de pacientes con IVH, siendo las diferencias muy escasas y n.s. en aquellos sin IVH.

### 5.5.- ANÁLISIS MULTIVARIABLE.

El análisis por regresión múltiple logística de los datos de los 163 pacientes con HIE supratentorial con extensión intraventricular mostró que la mortalidad hospitalaria se relacionaba de modo significativo con la edad, con el GCS al ingreso, con el volumen del hematoma, y con el tratamiento quirúrgico. Tras categorizar la edad, el GCS al ingreso y el volumen, se obtuvo para el tratamiento quirúrgico una OR=0,14 (IC 95% 0,05-0,41). La variable cambios pupilares al ingreso (p=0,1) no se incluyó en el modelo multivariable (Tabla 7).

**Tabla 7.- Análisis multivariante de la mortalidad en pacientes con IVH (n=163)**

Variables	OR	IC 95%
<b>Evacuación quirúrgica</b>	0,14	(0,05-0,41)
<b>Edad</b>		
<50	1	
50 - 74	2,09	(0,78-5,58)
≥ 75	18,72	(2,66-131,14)
<b>GCS al ingreso</b>		
14-15	1	
9 - 13	2,87	(0,6-13,68)
6 - 8	9,07	(1,98-41,38)

< 6	10,19	(1,92-53,96)
<b>Volumen</b>		
<30 cc	1	
30-50 cc	4	(1,32-12,15)
50-100 cc	3,45	(1,2-9,97)
>100 c	19,87	(2,46-160,07)

El análisis por regresión múltiple logística de los datos del conjunto total de los 263 pacientes del estudio reveló una interacción entre tratamiento quirúrgico y presencia de IVH: la OR para cirugía era de 1,04 (IC 95% 0,33-3,22) en pacientes sin IVH vs. 0,19 (IC 95% 0,07-0,53) para pacientes con IVH. El modelo incluyó también las variables edad, GCS al ingreso, anomalías pupilares y volumen del hematoma (Tabla 8). La variable DVE no mostró relación significativa y no se incluyó en el modelo.

**Tabla 8.- Análisis multivariante de la mortalidad en el conjunto de pacientes con hemorragia intracerebral espontánea supratentorial**

Variables	OR	IC 95%
<b>Edad</b>		
<50	1	
50 - 75	1,38	(0,64-2,97)
> 75	8,78	(2,39-32,26)
<b>GCS al ingreso</b>		
14-15	1	

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

9 - 13	2,32	(0,78-6,95)
6 - 8	5,71	(1,9-17,16)
< 6	7,23	(1,99-26,56)
<b>Cambios pupilares</b>	3,52	(1,47-8,43)
<b>Volumen del hematoma</b>		
<30 cc	1	
30-50 cc	2,21	(0,88-5,51)
50-100 cc	3,51	(1,42-8,69)
>100 cc	7,40	(1,7-32,31)
<b>IVH</b>	3,84	(1,47-10,04)
<b>Evacuación quirúrgica</b>		
IVH	0,19	(0,07-0,53)
No IVH	1,04	(0,33-3,22)

Para los mismos valores de edad, GCS, cambios pupilares y volumen del hematoma, la mortalidad hospitalaria fue significativamente menor en aquellos pacientes con hemorragia intracerebral espontánea (HIE) supratentorial con extensión intraventricular (IVH) que fueron intervenidos quirúrgicamente frente a la de aquellos no operados, mientras que la cirugía no ofreció beneficio en el grupo de pacientes con HIC supratentorial sin IVH.

### 5.6.- RESULTADOS CON ÍNDICE DE PROPENSIÓN.



**5.6.1.- ANÁLISIS DE MORTALIDAD CON ÍNDICE DE PROPENSIÓN EN PACIENTES CON HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR.**

El grupo de 163 pacientes con hemorragia abierta a ventrículo se analizó utilizando un apareamiento mediante índice de propensión. Este análisis multivariable calculó un índice en forma de probabilidad para ser intervenido quirúrgicamente (variable dependiente) en cada paciente en función de las siguientes variables independientes: edad, GCS al ingreso, cambios pupilares, localización y volumen del hematoma. El área bajo la curva ROC de este índice de propensión fue de 0,92 (0,88-0,97).

Se emparejaron según este sistema 26 pacientes operados del grupo de 163 hemorragias intracerebrales con extensión ventricular con otros 26 pacientes no operados del mismo grupo, no observándose diferencias significativas entre ambos grupos así emparejados en cuanto a las potenciales variables de confusión, como se muestra en la Tabla 9.

**Tabla 9.- Índice de propensión en dos grupos emparejados de 26 pacientes con hemorragia intraventricular (tratamiento médico vs. quirúrgico). No se observan diferencias significativas entre ambos grupos en las distintas variables consideradas excepto en la mortalidad.**

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

<b>Variables</b>	<b>Grupo tratamiento médico (n=26)</b>	<b>Grupo tratamiento quirúrgico (n=26)</b>	<b>p</b>
Edad * <sup>[1]</sup>	59,92 ± 11,64	58,31 ± 12,65	0,6
GCS al ingreso (A) *	8,5 ± 3,5	8,6 ± 3,4	0,9
Peor GCS en el primer día en UCI (W)	6,9 ± 3,5	6,9 ± 3,4	0,9
Diferencia A-W	1,6 ± 2,2	1,7 ± 3,5	0,9
Cambios pupilares al ingreso *			
Normal	88,5% (n=23)	88,5% (n=23)	1
Anisocoria	11,5% (n=3)	11,7% (n=3)	
Midriasis bilateral arreactiva	0% (n=0)	0% (n=0)	
APACHE-II	19,27 ± 7,1	20,85 ± 5,7	0,4
Localización del hematoma *			
Lobar	69,2% (n=18)	73,1% (n=19)	0,8
Ganglios basales / tálamo	30,8% (n=8)	26,9% (n=7)	
Hematoma izquierdo	42,3% (n=11)	46,2% (n=12)	0,8
Volumen del hematoma *			
< 30 cc	7,7% (n=2)	3,8% (n=1)	0,8
30-50 cc	34,6% (n=9)	26,9% (n=7)	
50-100 cc	50% (n=13)	61,5% (n=16)	
>100 cc	7,7% (n=2)	7,7% (n=2)	
ICH score	2,88 ± 0,65	2,92 ± 0,56	0,8
Predicción de mortalidad por ICH score	63,43 ± 24,82	66,04 ± 21,47	0,7
Tasa de mortalidad hospitalaria	65,4%	30,8%	0,0 1

\*Las variables incluídas en el cálculo del índice de propensión se muestran con un asterisco.

<sup>[1]</sup> El límite superior de edad fue de 76 años en el grupo tratado quirúrgicamente y de 78 años en el de manejo conservador.

La tasa de mortalidad con este análisis fue del 30,8% en el grupo quirúrgico (n=26), y del 65,4% en el manejo de modo conservador (n=26), con una significación estadística  $p=0,01$  (OR 0,23; IC 95% 0,07-0,75). De nuevo se confirmó por tanto mediante índice de propensión que la mortalidad es menor de forma estadísticamente significativa en los pacientes con hemorragia cerebral espontánea con extensión intraventricular que son intervenidos quirúrgicamente, frente a la mortalidad de los que no son intervenidos.

### **5.6.2.- ANÁLISIS DE MORTALIDAD CON ÍNDICE DE PROPENSIÓN EN PACIENTES SIN HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR.**

También se realizó análisis de mortalidad en este subgrupo de pacientes con la misma metodología y no se observó que la intervención quirúrgica tuviese un efecto beneficioso similar al observado en el subgrupo de enfermos con hemorragia intraventricular, siendo el valor del área bajo la curva ROC de 0,83 (IC 95% 0,25-2,76) para este índice de propensión.

## **6. DISCUSIÓN.**

### **6.1.- PAPEL DE LA CIRUGÍA EN LA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL ESPONTÁNEA CON EXTENSIÓN INTRAVENTRICULAR.**

Resumiremos a continuación nuestros resultados según el orden de relevancia que establecimos para los objetivos de nuestro estudio:

1) En nuestro trabajo la tasa de mortalidad hospitalaria (39,7%) en el grupo de pacientes con HIE supratentorial que fue tratado quirúrgicamente fue inferior a la observada en el grupo de manejo médico / conservador (58,9%), siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,004$ ). Esta diferencia se mantuvo como significativa sólo para el subgrupo de pacientes con hemorragia intraventricular asociada ( $p=0,001$ ).

La diferencia en la tasa de mortalidad intra-UCI entre el grupo operado y no operado también fue significativa: 28,2% vs. 48,5% respectivamente,  $p=0,001$ . De los 163 pacientes con hemorragia intraventricular no se operaron 125, falleciendo 70 de ellos en UCI (56%), y se operaron 38 de los que 9 fallecieron en UCI (23,7%) ( $p<0,001$ ).

2) La tasa de mortalidad hospitalaria para el grupo de pacientes con HIE supratentorial sin extensión intraventricular mostró una diferencia estadísticamente no significativa entre el grupo tratado quirúrgicamente y el manejo de modo conservador (45% vs. 41,7%,  $p=0,742$ ). La tasa de mortalidad intra-UCI tampoco alcanzó diferencia estadísticamente significativa

entre el grupo operado y no operado en los casos sin extensión ventricular: 32,5 % vs. 36,7% respectivamente ( $p=0,667$ ).

3) El perfil del paciente con HIE que ingresa en nuestras UCIs es el de una edad media  $59,74 \pm 14,14$  años, un nivel de gravedad medido por el APACHE-II de  $20,70 \pm 7,68$  puntos, un GCS al ingreso en UCI de  $8 \pm 4$  puntos y con la peor puntuación en el GCS en las primeras 24 horas de  $7 \pm 4$  puntos. Un 30% de los pacientes de la muestra evidenciaron alteraciones pupilares a su ingreso. La estancia media de los pacientes ingresados con HIE en nuestras UCIs fue de  $8,74 \pm 10,95$  días, la mortalidad intraUCI fue del 43,3%, y la mortalidad hospitalaria fue del 53,2%. En un 54% de los casos la localización del hematoma fue lobar y en un 50,8% el volumen fue inferior a 50 cc. En el 62% de los pacientes se evidenció extensión de la HIE al compartimento ventricular, con un 16,7% del total de la muestra requiriendo DVE. Un 29,7% de los pacientes de nuestro estudio fueron intervenidos quirúrgicamente mediante craneotomía y evacuación del hematoma.

4) Son predictores de mortalidad en las HIE de nuestra serie la edad avanzada, el bajo nivel de conciencia medido por el GCS al ingreso y en el primer día de estancia en UCI, la presencia de alteraciones pupilares al ingreso, el alto nivel de gravedad medido por APACHE II, un volumen del hematoma superior a 30 cc, una puntuación elevada en el ICH score, la presencia de extensión ventricular de la HIE y el tratamiento conservador.

## **6.2.- COINCIDENCIAS Y DISCORDANCIAS DE NUESTROS RESULTADOS CON LOS DE OTROS AUTORES.**

Los ensayos STICH y STICH-II <sup>(2,3)</sup> no pudieron demostrar una diferencia significativa ni en la mortalidad ni en la recuperación funcional entre el grupo de pacientes con HIE tratado quirúrgicamente de modo precoz y aquellos tratados de modo conservador, y debido a las limitaciones de estos estudios (exclusión de los pacientes en riesgo de herniación cerebral, altas tasas de cambio de grupo terapéutico hacia el brazo quirúrgico, estrictos criterios de inclusión, focalización en la precocidad quirúrgica) ha quedado sin aclarar el posible beneficio de la cirugía.

Los metaanálisis de la última década sobre el tema han evidenciado una tendencia hacia una menor mortalidad en los pacientes sometidos a cirugía frente a los tratados de forma conservadora: la revisión de 2009 <sup>(6)</sup> sobre datos procedentes de 10 ensayos señaló que la cirugía se asocia a una reducción en la probabilidad de no supervivencia o dependencia, y la de 2012 <sup>(4)</sup> sobre 8 ensayos encontró que la cirugía mejoraba el pronóstico de modo significativo cuando se realiza en las primeras 8 horas del sangrado en pacientes con edad entre 50 y 69 años, GCS entre 9 y 12 y volumen del hematoma de 20 a 50 cc.

En nuestro estudio, y a diferencia con el ensayo STICH, la mortalidad hospitalaria fue significativamente ( $p=0,004$ ) menor en los pacientes a los que se practicó cirugía (39,7% frente a 58,9% del grupo no operado). Sin embargo,

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

los pacientes del STICH sólo se randomizaron en caso de incertidumbre por parte del neurocirujano sobre la indicación quirúrgica, con lo que este diseño excluye muchos pacientes que se benefician de la cirugía al existir en ellos una indicación quirúrgica clara a criterio del cirujano, limitando la extrapolación de los resultados a nuestro trabajo.

Un análisis más detallado de nuestros hallazgos reveló que la diferencia entre las tasas de mortalidad era sólo significativa ( $p=0,001$ ) entre los grupos de tratamiento operado / no operado en los pacientes con hemorragia intraventricular, pero que no lo era en el grupo sin IVH, confirmando el análisis multivariante que la cirugía sólo mostró un efecto beneficioso en los pacientes con IVH. El estudio de propensión, realizado para controlar sesgos siguió mostrando el mismo resultado: la cirugía mejora en nuestra serie la supervivencia de los pacientes con IVH pero no en aquellos sin IVH. Nuestros resultados apuntan en la misma dirección que los hallazgos del ensayo STICH en lo relativo a la diferencia pronóstica en función de la presencia de IVH con o sin hidrocefalia <sup>(45)</sup>. Sin embargo, y aunque en el STICH se señaló una mayor probabilidad de pronóstico favorable en los pacientes con IVH que fueron operados precozmente frente al grupo de manejo inicial conservador (17,8% vs. 12,4% respectivamente,  $p=0,141$ ), esta diferencia no fue significativa, debido probablemente a un tamaño inadecuado de la muestra.

Nuestra mortalidad global fue del 53,2%, discretamente más alta que el 36-37% de la población del STICH. Si la tasa de mortalidad fue muy similar en el grupo quirúrgico de nuestro estudio (39,7%) en comparación con el grupo quirúrgico del STICH (36%), en cambio la tasa de mortalidad fue claramente



más elevada (58,9%) en nuestro grupo no operado frente a la del grupo no operado en el STICH (37%). Esta diferencia puede atribuirse en parte a la exclusión en el STICH de aquellos pacientes con un GCS < 5, que sí fueron incluidos en los tres hospitales que participaron en nuestro estudio. Hay que tener en cuenta que los tres centros son de referencia en programa de Donación y Trasplante de Órganos y en dicho sentido ingresan en sus UCIs en ocasiones pacientes con HIE sin expectativa quirúrgica y sólo para soporte vital hasta que presentan criterios de muerte cerebral.

Resaltamos todos estos datos para indicar que nuestro estudio no contradice los resultados de los ensayos STICH y STICH-II. Como otros autores de nuestro entorno <sup>(161)</sup>, sí discutimos el hecho de que más de la mitad de los casos estudiados en el STICH-II eran pacientes conscientes o moderadamente estuporosos, lo que representa sólo una pequeña parte del total de admitidos con el diagnóstico de HIE en una UCI. Este particular subgrupo de pacientes (en los que normalmente se practica el tradicional protocolo de observación neurológica e intervención quirúrgica en caso de deterioro) tiene una tasa de mortalidad inferior al resto. A diferencia de ellos, también han sido incluidos en nuestro estudio los casos admitidos en UCI con una mayor gravedad y mortalidad predecible, en particular aquéllos con GCS < 8 y hemorragia intraventricular, que han demostrado ser en nuestro trabajo los más beneficiados por la cirugía en términos de supervivencia.

Debido a la incertidumbre sobre los efectos de la cirugía sobre la HIE supratentorial, existe una gran variabilidad geográfica a nivel mundial en la indicación quirúrgica <sup>(1)</sup>, y su superioridad terapéutica en comparación con el tratamiento médico sólo se ha establecido en subgrupos seleccionados de pacientes. Nos gustaría enfatizar que las guías europeas <sup>(10)</sup> para el manejo de la HIE concuerdan con la observación de mejores resultados en pacientes seleccionados a los que se somete a tratamiento quirúrgico, y que nuestros hallazgos son también congruentes con las guías AHA/ASA que insisten en que la evacuación de una HIE supratentorial en un paciente que se deteriora podría ser considerada como medida *que salva vidas* <sup>(19)</sup>. En nuestro entorno, el reciente trabajo de Ferrete-Araujo et al <sup>(161)</sup> ha mostrado mayor tasa de supervivencia (46,7% de muertes en una muestra de 186 pacientes en la que se practicó cirugía a un 25,8% de los casos) y mejores resultados funcionales con el tratamiento quirúrgico precoz y monitorización de la PIC.

### **6.3.- SIGNIFICADO Y RELEVANCIA DE NUESTROS HALLAZGOS.**

Creemos que la principal aportación de nuestro análisis consiste en señalar un subgrupo de pacientes con hemorragia cerebral particularmente graves que podría beneficiarse de la cirugía, aquellos que tienen extensión ventricular.

Ya hemos visto que los pacientes más aceptados en la literatura como potencialmente beneficiarios de cirugía son los más jóvenes, con mejor nivel de consciencia, con hematomas superficiales de moderado volumen, y que

son operados más precozmente. Frente a estas características clínicas y radiológicas de menor severidad, nos puede llamar la atención el hecho de incluir en este grupo de potenciales pacientes quirúrgicos a aquéllos que presentan extensión ventricular, lo que ya de por sí les da un mayor índice de gravedad. Hemos justificado este hallazgo con una rigurosa metodología expuesta exhaustivamente en los apartados de Material y Métodos y Resultados.

La sangre en el sistema ventricular tiene múltiples efectos mórbidos <sup>(107)</sup>, disminuyendo el nivel de consciencia al lesionar el sistema reticular ascendente, elevando la temperatura y provocando hidrocefalia (obstructiva o comunicante). Nuestros resultados sugieren que la cirugía es eficaz contrarrestando el efecto masa del hematoma y el daño mediado por los productos de degradación hemática, y también favoreciendo un aclaramiento más rápido en caso de existir sangre en los ventrículos, actuando así sobre los tres factores patogénicos clave que determinan el pronóstico de los pacientes con HIE espontánea. Además la corticotomía practicada durante el abordaje quirúrgico evacuador ayuda a mejorar el drenaje de líquido cefalorraquídeo en los días siguientes a la intervención quirúrgica, contribuyendo también de este modo a una reducción en el porcentaje de pacientes que requieren drenaje ventricular externo tras la evacuación del hematoma, y a una mejoría de la supervivencia global observada en los pacientes intervenidos con hemorragia intraventricular.

La craneotomía y evacuación de un hematoma con extensión intraventricular a menudo acaba accediendo al interior del ventrículo donde se

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

abre el hematoma, permitiendo así la aspiración del coágulo que contamina el LCR y la colocación de un drenaje externo mediante visión directa de la cavidad ventricular delimitada por lisa pared ependimaria. Se reducen así con la aspiración directa del hematoma ventricular las probabilidades de que el paciente desarrolle una hidrocefalia (obstructiva o comunicante) o una exclusión ventricular. La colocación de un simple DVE sin craneotomía evacuadora (incluso utilizando agentes fibrinolíticos a través del mismo) acaba frecuentemente en una obstrucción del drenaje que requiere o su recambio o lavados con suero a través del mismo (con el consiguiente riesgo de infección y ventriculitis), o en dependencia del drenaje por parte del paciente, precisando éste una derivación ventrículo-peritoneal permanente. Creemos que esta combinación de evacuación quirúrgica del hematoma ventricular con colocación bajo visión directa del drenaje externo son factores decisivos en la reducción de la tasa de mortalidad (tanto intra-UCI como intrahospitalaria) de los pacientes tratados con cirugía en nuestra serie.

La fisiopatología de la HIE supratentorial está bien documentada clínica y experimentalmente <sup>(189-190)</sup>, y existe evidencia que sugiere la presencia de un área potencialmente recuperable de penumbra isquémica tisular alrededor del hematoma. La razón que justifica el tratamiento quirúrgico de la HIE no consistiría así sólo en la disminución del efecto masa que se consigue con la evacuación del hematoma, sino también en la reducción del efecto tóxico intracerebral generado por el sangrado, promoviendo de este modo la recuperación del área de penumbra.

No es novedoso en este sentido el hallazgo genérico de nuestro estudio de que la cirugía puede mejorar la supervivencia y facilitar la recuperación de los pacientes con HIE. Pero sí que refuerza aún más esta hipótesis el hecho de observarla en una población de pacientes como los nuestros, que incluye aquéllos con un alto índice de gravedad, sin restringirse sólo a los que tienen un aceptable nivel de consciencia, y siendo significativa sobre todo en los que presentan hematomas profundos que se extienden al sistema ventricular.

### **6.4.- LIMITACIONES Y PUNTOS FUERTES DEL ESTUDIO.**

La falta de aleatorización en la asignación a uno u otro tipo de tratamiento es una de las limitaciones de nuestro estudio. Al respecto hay que señalar que en el análisis de variables por regresión múltiple logística se controlaron los signos clínicos de herniación cerebral irreversible (GCS y cambios pupilares).

Tampoco examinamos los deseos de los familiares o el proceso de toma de decisiones de los cirujanos a la hora de optar por el tratamiento quirúrgico. Hemos intentado controlar estos sesgos de un modo más eficaz aplicando la técnica de análisis con índice de propensión.

#### *Finalidad del estudio de propensión.*

En los estudios clínicos no aleatorizados y especialmente en los observacionales donde la elección de los grupos no viene dado por un proceso

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

aleatorio sino que se hace en función de criterios fuera de control, casi siempre se acaba trabajando con grupos que no son homogéneos respecto a un buen número de variables. Nos encontramos entonces ante el problema de delimitar hasta qué punto lo que vemos en las variables resultado (*outcome events*) es efecto de las distintas condiciones estudiadas o de las diferencias entre esas variables incontroladas.

En los estudios observacionales esta falta de homogeneidad de los grupos comparados permite pues dudar de hasta qué punto las diferencias que se aprecian en las variables resultados que se estudian son debidas a tratamientos distintos, a las condiciones distintas comparadas, o son debidas a que estamos trabajando con grupos de características diferentes para una serie de variables que no hemos controlado y que están latentes detrás de un estudio no aleatorizado.

El índice de propensión trata de evitar este problema aportándonos herramientas que igualen los grupos para un repertorio de variables que queramos contemplar <sup>(199)</sup>. Con el *propensity score* se trata de evaluar y contrastar dos probabilidades. Por un lado:

- P (ser sometido a una determinada condición para ciertos valores concretos de las variables consideradas), y por el otro:
- P (ser sometido a una determinada condición).

Si estas dos probabilidades son iguales significa que valores concretos de esas variables, potencialmente contaminadoras, no están repartidos heterogéneamente entre los grupos sometidos de forma diferente a la

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

condición que se quiere estudiar. Y si estas dos probabilidades son distintas significa que sí que hay un reparto heterogéneo y, por lo tanto, debería reconducirse la muestra que tenemos para conseguir una homogeneidad que no tenemos.

Esto último es lo que se busca. Esta es la situación a la que se pretende llegar, para igualar las condiciones, para que ninguna variable nos confunda y para que la comparación entre un tratamiento u otro, entre la presencia o no de un riesgo, etc., sea lo más pura posible.

Con el análisis de propensiones se busca que el ser sometido a una determinada condición, a un determinado riesgo, no dependa del valor de unas variables que pudieran influir en la respuesta que se quiere valorar.

El análisis de regresión logística múltiple en el subgrupo de nuestros pacientes con HIE con extensión ventricular reveló que la mortalidad se relacionó significativamente con la edad, el GCS al ingreso, el volumen del hematoma y la elección del tratamiento quirúrgico, aumentando la supervivencia en los pacientes operados (OR=0,14 IC 95% 0,05-0,41). Cuando este análisis de regresión logística múltiple incluyó todos los pacientes con HIE del estudio, también se observó una mejoría en la supervivencia en los pacientes con IVH que habían sido operados, pero no en los pacientes sin IVH tratados quirúrgicamente: la OR para cirugía era de 1,04 (IC 95% 0,33-3,22) en pacientes sin IVH vs. 0.19 (IC 95% 0,07-0,53) para pacientes con IVH.

Cuando analizamos la muestra utilizando un índice de propensión en el grupo de pacientes con hemorragia abierta a ventrículo, y tras el apareamiento

entre pacientes operados y no operados de este grupo, se vio que la mortalidad de los pacientes no operados fue del 65,4% y en los pacientes operados fue del 30,8%,  $p=0,01$  (OR 0,23; IC 95% 0,07-0,75) observándose de nuevo que la mortalidad es menor de forma estadísticamente significativa en los pacientes intervenidos quirúrgicamente. También se realizó análisis de mortalidad en el subgrupo de pacientes con HIE sin hemorragia intraventricular con la misma metodología (índice de propensión), y no se observó que la intervención quirúrgica tuviese un efecto beneficioso similar al observado en el subgrupo de enfermos con hemorragia intraventricular.

Otra limitación de nuestro estudio consiste en que no analizamos variables como el grado de extensión ventricular. Aún así, se comprobó que la mera presencia de sangre intraventricular (independientemente de su volumen o grado) fue un factor de riesgo que conllevó una mortalidad del 59,5%, reducida a un 34,2% en el grupo intervenido quirúrgicamente.

Aunque solo analizamos índices de mortalidad en este estudio, y no se facilitan datos sobre el resultado funcional de los pacientes, la mejoría en el pronóstico de supervivencia observado con el tratamiento quirúrgico es de suficiente interés como para justificar esta presentación antes de analizar el resultado funcional y el estado neurológico a largo plazo de los pacientes tal como se hizo en los ensayos STICH y STICH-II. En el último metaanálisis sobre el tema <sup>(4)</sup> no se encontró diferencia significativa en el pronóstico funcional a los 6 meses entre pacientes operados con o sin hemorragia



intraventricular. No hemos analizado el pronóstico funcional de nuestros pacientes, pero es muy probable que la mayoría de los supervivientes con IVH de nuestro estudio no sean funcionalmente independientes a los 6 meses del evento hemorrágico.

Los puntos fuertes de este estudio son un tamaño de muestra adecuado, su carácter multicéntrico y un sistema sencillo y homogéneo de recogida de datos que evita la pérdida de información relevante sobre las variables.

### **6.5.- INVESTIGACIÓN FUTURA.**

Nuestra principal observación, la mejora de la supervivencia tras la cirugía en los pacientes con HIE con extensión ventricular, incide sobre un numeroso grupo de pacientes que presenta un mal pronóstico, y a los que no se suele considerar por ello como candidatos a la evacuación quirúrgica, limitándose su tratamiento a las medidas de soporte médico o a la colocación de un drenaje ventricular externo por el que puede en determinados casos administrarse un agente fibrinolítico.

Al caracterizarse esta población por una tasa muy alta de mortalidad y un deterioro funcional significativo, cualquier mejora en su manejo y pronóstico podría tener importantes repercusiones, quedando así justificados futuros estudios que confirmen y amplíen los presentes hallazgos.

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

Consideramos pues necesario continuar la línea de este análisis mediante estudios multicéntricos, para validar nuestros resultados y posteriormente diseñar estrategias de mejora en el manejo de los pacientes con HIE. Los posibles futuros estudios deberían incluir variables como las antes apuntadas en el apartado de limitaciones de nuestro trabajo, y que permitan refinar el pronóstico y rentabilizar las decisiones terapéuticas: el índice de Graeb como cuantificación del grado de extensión ventricular de la hemorragia deberían aparecer en venideros estudios de la HIE en nuestro área.

Como hemos visto en nuestra serie, la HIE continúa siendo una enfermedad de alta mortalidad intra-UCI y hospitalaria. Pero no sólo debemos de centrarnos en el aspecto de la supervivencia, sino también en el análisis de las consecuencias funcionales de la HIE sobre el paciente que sobrevive a ella. Debería estudiarse en un futuro próximo en nuestro entorno el impacto que tiene el tratamiento quirúrgico sobre la recuperación neurológica del paciente con HIE, evaluándose el grado de ésta mediante escalas funcionales (GOS extendido a 8 puntos, índice de Rankin modificado, NIHSS) al alta hospitalaria y a los seis meses, que es el parámetro a analizar más recomendado.

## **7. CONCLUSIONES.**

- 1) El tratamiento quirúrgico mediante craneotomía y evacuación del hematoma podría mejorar la supervivencia de los pacientes con hemorragia intracerebral espontánea siendo la mejoría de la supervivencia claramente observable en el subgrupo de los pacientes con hemorragia intraventricular asociada, observándose en estos enfermos una menor mortalidad en el análisis estadístico bivariante y tras controlar el sesgo de confusión con análisis multivariable y con la utilización del índice de propensión.
  
- 2) En el análisis por subgrupos (HIE sin y con invasión ventricular) no se observa una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia del grupo de pacientes con HIE sin extensión ventricular que fueron tratados quirúrgicamente, ni con el análisis estadístico bivariante ni tras controlar el sesgo de confusión con análisis multivariable ni con la utilización del índice de propensión.
  
- 3) En nuestro estudio, el perfil de HIE que ingresa en UCI es el de un paciente de edad media cercana a los 60 años, con un elevado nivel de gravedad medido por el sistema APACHE-II y con afectación importante del nivel de conciencia. Un 54% de los hematomas fueron de localización lobar, y en un 71,9% el volumen fue >30 cc. Aproximadamente dos tercios de los

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

pacientes tuvieron extensión de la HIE al compartimento ventricular. Un tercio de los pacientes de nuestro estudio fueron intervenidos quirúrgicamente. La estancia en UCI de nuestros pacientes fue prolongada y la mortalidad hospitalaria elevada, falleciendo aproximadamente la mitad de los pacientes.

- 4) Son predictores de mortalidad en las HIE de nuestra serie, la edad avanzada, el alto nivel de gravedad medido por APACHE II, el bajo nivel de conciencia medido por el GCS al ingreso, la presencia de alteraciones pupilares al ingreso, los hematomas de mayor volumen, la presencia de extensión ventricular de la HIE y el tratamiento conservador.

## **7. CONCLUSIONS.**

- 1) Surgical treatment through craniotomy and haematoma evacuation might improve survival of patients with supratentorial spontaneous intracerebral hemorrhage. This survival improvement is clearly observable in the subgroup of patients with intraventricular extension of the haematoma. In these patients, we observed a lower mortality in the bivariate statistical analysis and after controlling for confusion bias by multivariate analysis and by the use of the propensity score.
  
- 2) No significant difference could be observed in survival rates of patients without intraventricular extension of the haematoma between operated and non-operated patients neither with bivariate statistical analysis nor after controlling for confusion bias by multivariate analysis and by the use of the propensity score.
  
- 3) In our study, the patients with HIE admitted to the ICU, were patients of average age close to 60 years, with a high level of severity of illness, as measured by the APACHE-II system, and an important disruption on the level of consciousness. 54% of patients had lobar haematomas and in 71.9% volume of haematoma was 30 cc. Approximately two thirds of the patients, had HIE with extension to the ventricular compartment. One third of the patients were surgically treated. Patient's ICU stay was

prolonged and hospital mortality was high, dying roughly half of patients.

- 4) Elder age, high severity APACHE II scores, low GCS, pupillary changes on admission, estimated volume of the haematoma >30 cc, intraventricular extensión of the haematoma and conservative treatment are predictors of a higher mortality rate.



## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Gregson B, Mendelow AD. STICH investigators. International variations in surgical practice for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003; 34: 2593-7.
2. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 387–97.
3. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM. Early surgery versus conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH-II): a randomized trial. *Lancet* 2013; 382: 397-408.
4. Gregson BA, Broderick JP, Auer LM, Batjer H, Chen XC, Juvela S, Morgenstern LB, Pantazis GC, Teernstra OP, Wang WZ, Zuccarello M, Mendelow AD. Individual patient data subgroup meta-analysis of surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage [published correction appears in *Stroke* 2013;44:e82]. *Stroke* 2012; 43: 1496–504.
5. Mendelow AD, Unterberg A. Surgical treatment of intracerebral haemorrhage. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 169-74.
6. Prasad K, Mendelow D, Gregson B. Surgery for primary supratentorial intracerebral hematoma. A meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *Stroke* 2009; 40: 624-6.

7. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 344: 1450–60.
8. Labovitz DL, Halim A, Boden-Albala B, Hauser WA, Sacco RL. The incidence of deep and lobar intracerebral hemorrhage in whites, blacks, and hispanics. *Neurology* 2005; 65:518–22.
9. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet* 2009; 373: 1632–44.
10. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2014; 9: 840-55.
11. Brea A, Laclaustra M, Martorell E, Pedragosa A. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en España. *Clin Investig Arterioscler* 2013; 25: 211-7.
12. Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Freijo MM et al. por el Comité de redacción ad hoc del Grupo de estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Guía de actuación clínica en la hemorragia cerebral. *Neurología* 2013; 28: 236—49.
13. Escudero-Augusto D, Marqués-Álvarez L, Taboada-Costa F. Actualización en hemorragia cerebral espontánea. *Med Intensiva* 2008; 32:282-95.
14. Qureshi AI, Suri MFK, Nasar A, Kirmani JF, Ezzedine MA ; Divani AA, et al. Changes in cost and outcome among US patients with stroke

- hospitalized in 1990 to 1991 and those hospitalized in 2000 to 2001. *Stroke* 2007; 38: 2180–4.
15. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003; 2:43–53.
  16. Ariesen M, Claus S, Rinkel G, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 2003; 34: 2060-5.
  17. Iso H, Baba S, Mannami T, Sasaki S, Okada K, Konishi M, Tsugane S; JPHC Study Group Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men: the JPHC Study Cohort I. *Stroke* 2004;35:1124-9.
  18. Casolla B, Dequatre-Ponchelle N, Rossi C, Hénon H, Leys D, Cordonnier C. Heavy alcohol intake and intracerebral hemorrhage: characteristics and effect on outcome. *Neurology* 2012; 79: 1109-15.
  19. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cusman M, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46:2032-60.
  20. Fewel, M.E., Thompson, B.G., Jr., Hoff, J.T.: Spontaneous intracerebral hemorrhage: a review. *Neurosurg Focus* 2003; 15(4): Artículo 1[16 p]. Disponible en: <http://www.aans.org/education/journal/neurosurgical/oct03/15-4-1.pdf>. [Revista electrónica]

21. Mayer, S.A., Rincon, F.: Treatment of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2005; 4: 662-72.
22. Teernstra, O.P., Evers, S.M., Kessels, A.H.: Meta analyses in treatment of spontaneous supratentorial intracerebral haematoma. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148: 521-8.
23. Pérez-Núñez A, Lagares A, Pascual B, Alday R, González P, Cabrera A, Lobato RD: Tratamiento quirúrgico de la hemorragia intracerebral espontánea. Parte I: Hemorragia supratentorial. *Neurocirugía* 2008; 19: 12-24.
24. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2(7872):81-4.
25. Moon JS, Janjua N, Ahmed S, Kirmani JF, Harris-Lane P, Jacob M, Ezzeddine MA, Qureshi AI. Prehospital neurologic deterioration in patients with intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 2008; 36: 172–5.
26. Fan JS, Huang HH, Chen YC, Yen DH, Kao WF, Huang MS, Huang CI, Lee CH. Emergency department neurologic deterioration in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence, predictors, and prognostic significance. *Acad Emerg Med* 2012; 19: 133–8.
27. Jellinger K. Pathology of intracerebral hemorrhage. *Zentralbl Neurochir* 1977; 38(1):29-42.
28. Zülch KJ. Neuropathology of intracranial haemorrhage. *Prog Brain Res* 1968;30:151-65
29. Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Shoamanesh A, et al. Cerebral amyloid angiopathy with and without hemorrhage: evidence for different disease phenotypes. *Neurology* 2015 Mar 24; 84: 1206-12.

30. Werring DJ. Cerebral Microbleeds and Thrombolysis-Associated Intracerebral Hemorrhage: Cause for Concern, or Just a Distraction? *Stroke* 2015; 46: 2403-5.
31. Koivunen RJ, Satopää J, Haapaniemi E, et al. Predictors of early mortality in young adults after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2014; 45: 2454-6.
32. Toyoda K, Yasaka M, Nagata K et al. Antithrombotic therapy influences location, enlargement, and mortality from intracerebral hemorrhage. The Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Retrospective Study. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 151-9.
33. Mokin M, Kan P, Kass-Hout T et al. Intracerebral hemorrhage secondary to intravenous and endovascular intraarterial revascularization therapies in acute ischemic stroke: an update on risk factors, predictors, and management. *Neurosurg Focus* 2012; 32: E2.
34. Oldgren J, Wernroth L, Stenestrand U; RIKS-HIA registry, Sweden. Fibrinolytic therapy and bleeding complications: risk predictors from RIKS-HIA. *Heart* 2010 Sep; 96: 1451-7.
35. Greenberg MS. Intracerebral hemorrhage. In *Handbook of Neurosurgery*, 7<sup>th</sup> edition, Thieme Medical Publishers New York, 2010: pp 1118-42.
36. Razmara A, Bakhadirov K, Batra A, Feske SK. Cerebrovascular complications of pregnancy and the postpartum period. *Curr Cardiol Rep* 2014; 16: 532.

37. Hinson HE, Hanley DF, Ziai W. Management of intraventricular hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10:73-82.
38. Naff NJ, Williams MA, Rigamonti D, et al. Blood clot resolution in human cerebrospinal fluid: evidence of first-order kinetics. *Neurosurgery* 2001; 49:614–9.
39. Goldstein LB, Simel DL. Is this patient having a stroke? *JAMA* 2005; 293(19):2391-402. Review.
40. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* 2007; 369: 293–8.
41. Broderick JP, Brott TG, Grotta JC. Intracerebral hemorrhage volume measurement. *Stroke* 1994; 25: 1081.
42. Graeb DA, Robertson WD, Lapointe JS, Nugent RA, Harrison PB. Computed tomographic diagnosis of intraventricular hemorrhage. Etiology and prognosis. *Radiology* 1982; 143: 91-6.
43. Huttner HB, Köhrmann M, Berger C, Georgiadis D, Schwab S. Influence of intraventricular hemorrhage and occlusive hydrocephalus on the long-term outcome of treated patients with basal ganglia hemorrhage: a case-control study. *J Neurosurg* 2006; 105: 412–7.
44. Huttner HB, Nagel S, Tognoni E, Köhrmann M, Jüttler E, Orakcioglu B, Schellinger PD, Schwab S, Bardutzky J. Intracerebral hemorrhage with severe ventricular involvement: lumbar drainage for communicating hydrocephalus. *Stroke* 2007; 38: 183–7.

45. Bhattathiri PS, Gregson B, Prasad KS, Mendelow AD; STICH Investigators. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus after spontaneous intracerebral hemorrhage: results from the STICH trial. *Acta Neurochir Suppl* 2006;96:65–8.
46. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringner MN, Mayer SA, Begtrup K, Steiner T; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66: 1175–81.
47. Goldstein JN, Fazen LE, Snider R, Schwab K, Greenberg SM, Smith EE, Lev MH, Rosand J. Contrast extravasation on CT angiography predicts hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007; 68: 889–94.
48. Wada R, Aviv RI, Fox AJ, Sahlas DJ, Gladstone DJ, Tomlinson G, Symons SP. CT angiography “spot sign” predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2007; 38: 1257–62.
49. Demchuk AM, Dowlatshahi D, Rodriguez-Luna D, Molina CA, Blas YS, Dzialowski I, Kobayashi A, Boulanger JM, Lum C, Gubitz G, Padma V, Roy J, Kase CS, Kosior J, Bhatia R, Tymchuk S, Subramaniam S, Gladstone DJ, Hill MD, Aviv RI; PREDICT/Sunnybrook ICH CTA Study Group. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study [published correction appears in *Lancet Neurol* 2012;11:483]. *Lancet Neurol* 2012; 11: 307–14.



50. Hemphill et al. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study [published correction appears in *Lancet Neurol* 2012;11:483]. *Lancet Neurol* 2012; 11:307–14.
51. Yeung R, Ahmad T, Aviv RI, de Tilly LN, Fox AJ, Symons SP. Comparison of CTA to DSA in determining the etiology of spontaneous ICH. *Can J Neurol Sci* 2009; 36: 176–180.
52. Romero JM, Artunduaga M, Forero NP, Delgado J, Sarfaraz K, Goldstein JN, Gonzalez RG, Schaefer PW. Accuracy of CT angiography for the diagnosis of vascular abnormalities causing intraparenchymal hemorrhage in young patients. *Emerg Radiol* 2009; 16: 195–201.
53. Singer OC, Sitzer M, du Mesnil de Rochemont R, Neumann-Haefelin T. Practical limitations of acute stroke MRI due to patient-related problems. *Neurology* 2004; 62: 1848–9.
54. Kamel H, Navi BB, Hemphill JC 3rd. A rule to identify patients who require magnetic resonance imaging after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2013; 18: 59–63.
55. Yoon DY, Chang SK, Choi CS, Kim WK, Lee JH. Multidetector row CT angiography in spontaneous lobar intracerebral hemorrhage: a prospective comparison with conventional angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 962–7.
56. Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001; 32(4):891-7.

57. Hemphill JC 3rd, Farrant M, Neill TA Jr. Prospective validation of the ICH Score for 12-month functional outcome. *Neurology* 2009; 73: 1088–94.
58. Diringner MN, Edwards DF. Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 2001; 29: 635–40.
59. Terént A, Asplund K, Farahmand B, Henriksson KM, Norrving B, Stegmayr B, Wester PO, Asberg KH, Asberg S; Riks-Stroke Collaboration. 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* 2009; 80: 881–7.
60. Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR, Shephard T, Hadley MN, Brass LM, Koroshetz W, Marler JR, Booss J, Zorowitz RD, Croft JB, Magnis E, Mulligan D, Jagoda A, O'Connor R, Cawley CM, Connors JJ, Rose-DeRenzy JA, Emr M, Warren M, Walker MD; Brain Attack Coalition. Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke* 2005; 36: 1597–1616.
61. Brott T, Adams HP , Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989 Jul; 20: 864–70.
62. Lyden PD, Shuaib A, Lees KR, Davalos A, Davis SM, Diener HC, Grotta JC, Ashwood TJ, Hardemark HG, Svensson HH, Rodichok L, Wasiewski WW, Ahlberg G; CHANT Trial Investigators. Safety and tolerability of

- NXY-059 for acute intracerebral hemorrhage: the CHANT Trial. *Stroke* 2007; 38: 2262–69.
63. Takahata H, Tsutsumi K, Baba H, Nagata I, Yonekura M. Early intervention to promote oral feeding in patients with intracerebral hemorrhage: a retrospective cohort study. *BMC Neurol* 2011; 11:6.
64. Kiphuth IC, Kuramatsu JB, Lücking H, Kloska S, Schwab S, Huttner HB. Predictive factors for percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with spontaneous intracranial hemorrhage. *Eur Neurol* 2011; 65: 32–8.
65. Hinchey JA, Shephard T, Furie K, Smith D, Wang D, Tonn S; Stroke Practice Improvement Network Investigators. Formal dysphagia screening protocols prevent pneumonia. *Stroke* 2005; 36: 1972–6.
66. Maramattom BV, Manno EM, Fulgham JR, Jaffe AS, Wijidicks EF. Clinical importance of cardiac troponin release and cardiac abnormalities in patients with supratentorial cerebral hemorrhages. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 192–6.
67. Junttila E, Ala-Kokko T, Ohtonen P, Vaarala A, Karttunen A, Vuolteenaho O, Salo T, Sutinen M, Karhu T, Herzig KH, Koskenkari J. Neurogenic pulmonary edema in patients with nontraumatic intracerebral hemorrhage: predictors and association with outcome. *Anesth Analg* 2013; 116: 855–61.
68. Oleinik A, Romero JM, Schwab K, Lev MH, Jhavar N, Delgado Almandoz JE, Smith EE, Greenberg SM, Rosand J, Goldstein JN. CT angiography for intracerebral hemorrhage does not increase risk of acute nephropathy. *Stroke* 2009; 40: 2393–7.

69. Rodriguez-Luna D, Piñeiro 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 CA. Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol* 2013; 20: 1277–83.
70. Sakamoto Y, Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Hasegawa Y, Kario K, Arihiro S, Sato S, Kobayashi J, Tanaka E, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K; SAMURAI Study Investigators. Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: The Stroke Acute Management With Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage Study. *Stroke* 2013; 44: 1846–51.
71. Butcher KS, Baird T, MacGregor L, Desmond P, Tress B, Davis S. Perihematomal edema in primary intracerebral hemorrhage is plasma derived. *Stroke* 2004; 35: 1879–85.
72. Butcher KS, Jeerakathil T, Hill M, Demchuk AM, Dowlathshahi D, Coutts SB, Gould B, McCourt R, Asdaghi N, Findlay JM, Emery D, Shuaib A; ICH ADAPT Investigators. The Intracerebral Hemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial. *Stroke* 2013; 44: 620–6.
73. Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, Novitzke J, Cruz-Flores S, Ehtisham A, Ezzeddine MA, Goldstein JN, Hussein HM, Suri MF, Tariq N; Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage Study Investigators. Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma

- expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage: results from the Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage Study. *Arch Neurol* 2010; 67: 570–6.
74. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, Kim JS, Tao QL, Li YC, Jiang JD, Tai LW, Zhang JL, Xu E, Cheng Y, Heritier S, Morgenstern LB, Chalmers J; INTERACT Investigators. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 391–9.
75. Anderson CS, 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 RJ, Davis SM, Chalmers J; INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013; 368: 2355–65.
76. Rankin, J: Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. 2. Prognosis. *Scott Med J* 1957; 2: 200-15.
77. Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Avikainen S. Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral haemorrhage: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:349—53.
78. Kimura K, Iguchi Y, Inoue T, Shibasaki K, Matsumoto N, Kobayashi K, et al. Hyperglycemia independently increases the risk of early death in

- acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci* 2007; 255:90—4.
79. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359–67.
80. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ; NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283–97.
81. Oddo M, Schmidt JM, Carrera E, Badjatia N, Connolly ES, Presciutti M, Ostapkovich ND, Levine JM, Le Roux P, Mayer SA. Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: a microdialysis study. *Crit Care Med* 2008; 36: 3233–8.
82. Fuentes B, Castillo J, San José B, Leira R, Serena J, Vivancos J, et al. The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke: the GLyceria In Acute Stroke (GLIAS) study. *Stroke* 2009; 40: 562-8.
83. Schwarz S, Hafner K, Aschoff A, Schwab S. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2000; 54: 354-61.

84. Rincon F, Lyden P, Mayer SA. Relationship between temperature, hematoma growth, and functional outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2013; 18: 45–53.
85. Broessner G, Beer R, Lackner P, Helbok R, Fischer M, Pfausler B, Rhorer J, Küppers-Tiedt L, Schneider D, Schmutzhard E. Prophylactic, endovascularly based, long-term normothermia in ICU patients with severe cerebrovascular disease: bicenter prospective, randomized trial. *Stroke* 2009; 40:e657–e665.
86. Kollmar R, Staykov D, Dörfler A, Schellinger PD, Schwab S, Bardutzky J. Hypothermia reduces perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2010; 41: 1684–89.
87. De Herdt V, Dumont F, Hénon H, Derambure P, Vonck K, Leys D, Cordonnier C. Early seizures in intracerebral hemorrhage: incidence, associated factors, and outcome. *Neurology* 2011; 77: 1794–800.
88. Passero S, Rocchi R, Rossi S, Ulivelli M, Vatti G. Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia* 2002; 43: 1175–80.
89. Naidech AM, Garg RK, Liebling S, Levasseur K, Macken MP, Schuele SU, Batjer HH. Anticonvulsant use and outcomes after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009; 40: 3810–15.
90. Messé SR, Sansing LH, Cucchiara BL, Herman ST, Lyden PD, Kasner SE; CHANT investigators. Prophylactic antiepileptic drug use is associated with poor outcome following ICH. *Neurocrit Care* 2009; 11:38–44.

91. Battey TW, Falcone GJ, Ayres AM, Schwab K, Viswanathan A, McNamara KA, DiPucchio ZY, Greenberg SM, Sheth KN, Goldstein JN, Rosand J. Confounding by indication in retrospective studies of intracerebral hemorrhage: antiepileptic treatment and mortality. *Neurocrit Care* 2012; 17: 361–6.
92. Gilad R, Boaz M, Dabby R, Sadeh M, Lampl Y. Are post intracerebral hemorrhage seizures prevented by anti-epileptic treatment? *Epilepsy Res* 2011; 95: 227–31.
93. Szaflarski JP, Rackley AY, Kleindorfer DO, Khoury J, Woo D, Miller R, Alwell K, Broderick JP, Kissela BM. Incidence of seizures in the acute phase of stroke: a population-based study. *Epilepsia* 2008; 49: 974–81.
94. Huhtakangas J, Tetri S, Juvela S, Saloheimo P, Bode MK, Hillbom M. Effect of increased warfarin use on warfarin-related cerebral hemorrhage: a longitudinal population-based study. *Stroke* 2011; 42: 2431-5.
95. Rådberg JA, Olsson JE, Rådberg CT. Prognostic parameters in spontaneous intracerebral hematomas with special reference to anticoagulant treatment. *Stroke* 1991; 22: 571–6.
96. Chatterjee S, Sardar P, Biondi-Zoccai G, Kumbhani DJ. New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA Neurol* 2013; 70: 1486-90.
97. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol* 2004; 57:1132-9.



98. Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, Loebstein R, Halkin H, Ezra D. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2469-73.
99. Goldstein JN, Thomas SH, Frontiero V, Joseph A, Engel C, Snider R, et al. Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006; 37:151-5.
100. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol* 2008; 83: 137-43.
101. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL, Goldstein JN. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013; 128:1234–43.
102. Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. *Stroke* 2006; 37: 256–62.
103. Lazo-Langner A, Lang ES, Douketis J. Clinical review: clinical management of new oral anticoagulants: a structured review with emphasis on the reversal of bleeding complications. *Crit Care* 2013; 17:230.
104. Sansing LH, Messe SR, Cucchiara BL, Cohen SN, Lyden PD, Kasner SE; CHANT Investigators. Prior antiplatelet use does not affect

- hemorrhage growth or outcome after ICH. *Neurology* 2009; 72:1397–402.
105. Naidech AM, Liebling SM, Rosenberg NF, Lindholm PF, Bernstein RA, Batjer HH, Alberts MJ, Kwaan HC. Early platelet transfusion improves platelet activity and may improve outcomes after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2012; 16: 82-7.
106. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352: 777-85
107. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T; FAST Trial Investigators. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2008; 358: 2127-37.
108. The CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trial Collaboration. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial [published correction appears in *Ann Intern Med* 2010; 153:851]. *Ann Intern Med* 2010; 153: 553–62.
109. Dennis M, Sandercock PA, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, Rudd A, Bowler G. CLOTS Trial Collaboration. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1958–65.

110. Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J, Murray G; CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration. 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 [published corrections appear in *Lancet*. 2013;382:506 and *Lancet*. 2013;382:1020]. *Lancet* 2013; 382:516–24.
111. Paciaroni M, Agnelli G, Venti M, Alberti A, Acciarresi M, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 893–8.
112. Kelly J, Hunt BJ, Lewis RR, Rudd A. Anticoagulation or inferior vena cava filter placement for patients with primary intracerebral hemorrhage developing venous thromboembolism? *Stroke* 2003; 34: 2999–3005.
113. Fernandes HM, Siddique S, Banister K, Chambers I, Wooldridge T, Gregson B, Mendelow AD. Continuous monitoring of ICP and CPP following ICH and its relationship to clinical, radiological and surgical parameters. *Acta Neurochir Suppl* 2000; 76: 463–466.
114. Ziai WC, Melnychuk E, Thompson CB, Awad I, Lane K, Hanley DF. Occurrence and impact of intracranial pressure elevation during treatment of severe intraventricular hemorrhage. *Crit Care Med* 2012; 40: 1601–8.

115. Kamel H, Hemphill JC 3rd. Characteristics and sequelae of intracranial hypertension after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2012; 17: 172–6.
116. Martínez-Mañas RM, Santamarta D, de Campos JM, Ferrer E. Camino intracranial pressure monitor: prospective study of accuracy and complications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 82–6.
117. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE, Wright DW. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, VI: indications for intracranial pressure monitoring [published correction appears in *J Neurotrauma* 2008; 25: 276–8]. *J Neurotrauma*. 2007; 24(suppl 1):S37–S44.
118. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE, Wright DW. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, IX: cerebral perfusion thresholds [published correction appears in *J Neurotrauma*. 2008; 25: 276–8]. *J Neurotrauma* 2007; 24(suppl 1):S59–S64.
119. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE, Wright DW. Guidelines for the management of severe traumatic

brain injury, VIII: intracranial pressure thresholds [published correction appears in *J Neurotrauma*. 2008; 25: 276–8]. *J Neurotrauma* 2007; 24 Suppl 1:S55–58.

120. Ko SB, Choi HA, Parikh G, Helbok R, Schmidt JM, Lee K, Badjatia N, Claassen J, Connolly ES, Mayer SA. Multimodality monitoring for cerebral perfusion pressure optimization in comatose patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2011; 42: 3087–92.
121. Nikaina I, Paterakis K, Paraforos G, Dardiotis E, Chovas A, Papadopoulos D, Brotis A, Komnos A. Cerebral perfusion pressure, microdialysis biochemistry, and clinical outcome in patients with spontaneous intracerebral hematomas. *J Crit Care* 2012; 27: 83–8.
122. Wolfe TJ, Torbey MT. Management of intracranial pressure. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9: 477–85.
123. Kamel H, Navi BB, Nakagawa K, Hemphill JC 3rd, Ko NU. Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care Med* 2011; 39: 554–9.
124. Hemphill JC 3rd, Morabito D, Farrant M, Manley GT. Brain tissue oxygen monitoring in intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2005; 3: 260–70.
125. Virgós-Señor B, Nebra-Puertas A.C, Villagrasa-Compained J, Van Popta J. Hematomas cerebelosos. Descripción de una cohorte y pronóstico en función de la actitud terapéutica. *Med Intensiva* 2006; 30: 1-5.

126. Pérez-Núñez A, Alday R, Rivas JJ, Lagares A, Gómez PA, Alén JF, Arrese I, Lobato RD. Tratamiento quirúrgico de la hemorragia intracerebral espontánea. Parte II: Hemorragia infratentorial. *Neurocirugía* 2008; 19:101-112.
127. Prasad K, Mendelow AD, Gregson B. Surgery for primary supratentorial intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4):CD000200.
128. Juvela S, Heiskanen O, Poranen A, et al: The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage: A prospective randomized trial of surgical and conservative treatment. *J Neurosurg* 1989; 70: 755-8.
129. Batjer HH, Reisch JS, Plaizier LJ, et al: Failure of surgery to improve outcome in hypertensive putaminal hemorrhage: A prospective randomized trial. *Arch Neurol* 1990; 47: 1103-6.
130. Teasdale GM, Pettigrew LEL, Wilson JT, Murria G, Jennett B. Analyzing outcome of treatment of severe head injury: a review and update on advancing the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurotrauma* 1998; 15: 587-97.
131. Mendelow AD, Gregson BA, Mitchell PM, Murray GD, Rowan EN, Gholkar AR; STICH II Investigators. Surgical Trial in Lobar Intracerebral Haemorrhage (STICH II) protocol. *Trials* 2011; 12: 124.
132. Fung C, Murek M, Z'Graggen WJ, Krähenbühl AK, Gautschi OP, Schucht P, Gralla J, Schaller K, Arnold M, Fischer U, Mattle HP, Raabe A, Beck J. Decompressive hemicraniectomy in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2012; 43: 3207–11.

133. Takeuchi S, Wada K, Nagatani K, Otani N, Mori K. Decompressive hemicraniectomy for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Focus* 2013; 34: E5.
134. Heuts SG, Bruce SS, Zacharia BE, Hickman ZL, Kellner CP, Sussman ES, McDowell MM, Bruce RA, Connolly ES Jr. Decompressive hemicraniectomy without clot evacuation in dominant-sided intracerebral hemorrhage with ICP crisis. *Neurosurg Focus* 2013; 34:E4.
135. Hayes SB, Benveniste RJ, Morcos JJ, Aziz-Sultan MA, Elhammady MS. Retrospective comparison of craniotomy and decompressive craniectomy for surgical evacuation of nontraumatic, supratentorial intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Focus* 2013; 34:E3.
136. Wang WZ, Jiang B, Liu HM, Li D, Lu CZ, Zhao YD, Sander JW. Minimally invasive craniopuncture therapy vs. conservative treatment for spontaneous intracerebral hemorrhage: results from a randomized clinical trial in China. *Int J Stroke* 2009; 4: 11–6.
137. Mould WA, Carhuapoma JR, Muschelli J, Lane K, Morgan TC, McBee NA, Bistran-Hall AJ, Ullman NL, Vespa P, Martin NA, Awad I, Zuccarello M, Hanley DF; MISTIE Investigators. Minimally invasive surgery plus recombinant tissue-type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation decreases perihematomal edema. *Stroke* 2013; 44: 627–34.
138. Morgan T, Zuccarello M, Narayan R, Keyl P, Lane K, Hanley D. Preliminary findings of the minimally-invasive surgery plus rtPA for

- intracerebral hemorrhage evacuation (MISTIE) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl* 2008; 105: 147–51.
139. Zan X, Li H, Liu W, Fang Y, Ma J, Lan Z, Li X, Liu X, You C. Endoscopic surgery versus conservative treatment for the moderate-volume hematoma in spontaneous basal ganglia hemorrhage (ECMOH): study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Neurol* 2012; 12:34.
140. Cho DY, Chen CC, Chang CS, Lee WY, Tso M. Endoscopic surgery for spontaneous basal ganglia hemorrhage: comparing endoscopic surgery, stereotactic aspiration, and craniotomy in noncomatose patients. *Surg Neurol* 2006; 65: 547–55.
141. Zhou X, Chen J, Li Q, Ren G, Yao G, Liu M, Dong Q, Guo J, Li L, Guo J, Xie P. Minimally invasive surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43: 2923–30.
142. Gregson BA, Rowan EN, Mendelow AD. Letter to the editor by Gregson et al regarding article, “Minimally Invasive Surgery for Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.” *Stroke* 2013; 44:e45.
143. Zuccarello M, Brott T, Derex L, Kothari R, Sauerbeck L, Tew J, Van Loveren H, Yeh HS, Tomsick T, Pancioli A, Khoury J, Broderick J. Early surgical treatment for supratentorial intracerebral hemorrhage: a randomized feasibility study. *Stroke* 1999; 30: 1833–9.
144. Pantazis G, Tsitsopoulos P, Mihas C, Katsiva V, Stavrianos V, Zymaris S. Early surgical treatment vs conservative management for



- spontaneous supratentorial intracerebral hematomas: a prospective randomized study. *Surg Neurol* 2006; 66: 492–501.
145. Morgenstern LB, Demchuk AM, Kim DH, Frankowski RF, Grotta JC. Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2001; 56: 1294–9.
146. Hallevi H, Albright KC, Aronowski J, Barreto AD, Martin-Schild S, Khaja AM, Gonzales NR, Illoh K, Noser EA, Grotta JC. Intraventricular hemorrhage: anatomic relationships and clinical implications. *Neurology* 2008; 70: 848–52.
147. Gaberel T, Magheru C, Emery E. Management of non-traumatic intraventricular hemorrhage. *Neurosurg Rev* 2012; 35: 485–94.
148. Engelhard HH, Andrews CO, Slavin KV, Charbel FT. Current management of intraventricular hemorrhage. *Surg Neurol* 2003; 60: 15–21.
149. Morgan T, Awad I, Keyl P, Lane K, Hanley D. Preliminary report of the clot lysis evaluating accelerated resolution of intraventricular hemorrhage (CLEAR-IVH) clinical trial. *Acta Neurochir Suppl* 2008; 105: 217–20.
150. Naff N, Williams MA, Keyl PM, Tuhim S, Bullock MR, Mayer SA, Coplin W, Narayan R, Haines S, Cruz-Flores S, Zuccarello M, Brock D, Awad I, Ziai WC, Marmarou A, Rhoney D, McBee N, Lane K, Hanley DF Jr. Low-dose recombinant tissue-type plasminogen activator enhances clot resolution in brain hemorrhage: the Intraventricular Hemorrhage Thrombolysis Trial. *Stroke* 2011;42:3009–16.

151. Webb AJ, Ullman NL, Mann S, Muschelli J, Awad IA, Hanley DF. Resolution of intraventricular hemorrhage varies by ventricular region and dose of intraventricular thrombolytic: the Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of IVH (CLEAR IVH) program. *Stroke* 2012; 43: 1666–8.
152. Basaldella L, Marton E, Fiorindi A, Scarpa B, Badreddine H, Longatti P. External ventricular drainage alone versus endoscopic surgery for severe intraventricular hemorrhage: a comparative retrospective analysis on outcome and shunt dependency. *Neurosurg Focus* 2012; 32:E4.
153. Chen CC, Liu CL, Tung YN, Lee HC, Chuang HC, Lin SZ, Cho DY. Endoscopic surgery for intraventricular hemorrhage (IVH) caused by thalamic hemorrhage: comparisons of endoscopic surgery and external ventricular drainage (EVD) surgery. *World Neurosurg* 2011; 75: 264–8.
154. Zhang Z, Li X, Liu Y, Shao Y, Xu S, Yang Y. Application of neuroendoscopy in the treatment of intraventricular hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24: 91–6.
155. Oertel JM, Mondorf Y, Baldauf J, Schroeder HW, Gaab MR. Endoscopic third ventriculostomy for obstructive hydrocephalus due to intracranial hemorrhage with intraventricular extension. *J Neurosurg* 2009; 111: 1119–26.
156. Rost NS, Smith EE, Chang Y, Snider RW, Chanderraj R, Schwab K, FitzMaurice E, Wendell L, Goldstein JN, Greenberg SM, Rosand J. Prediction of functional outcome in patients with primary intracerebral hemorrhage: the FUNC score. *Stroke* 2008; 39: 2304–9.

157. Ariesen MJ, Algra A, van der Worp HB, Rinkel GJ. Applicability and relevance of models that predict short term outcome after intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 839–44.
158. Cheung RT, Zou LY. Use of the original, modified, or new intracerebral hemorrhage score to predict mortality and morbidity after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003; 34: 1717–22.
159. Lisk DR, Pasteur W, Rhoades H, Putnam RD, Grotta JC. Early presentation of hemispheric intracerebral hemorrhage: prediction of outcome and guidelines for treatment allocation. *Neurology* 1994; 44: 133–9.
160. Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Romero-Vargas S, Padilla-Martínez JJ, González-Cornejo S. Grading scale for prediction of outcome in primary intracerebral hemorrhages. *Stroke* 2007; 38: 1641–4.
161. Ferrete-Araujo AM, Egea-Guerrero JJ, Vilches-Arenas A, Godoy DA, Murillo-Cabezas F. Predictores de mortalidad y mal resultado funcional de la hemorragia intraparenquimatosa espontánea grave: estudio prospectivo observacional. *Med Intensiva*. 2015; 39:422-32.
162. Naidech AM, Bernstein RA, Bassin SL, Garg RK, Liebling S, Bendok BR, Batjer HH, Bleck TP. How patients die after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2009; 11: 45–9.
163. Zurasky JA, Aiyagari V, Zazulia AR, Shackelford A, Diringner MN. Early mortality following spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005; 64: 725–7.
164. Hemphill JC 3rd, White DB. Clinical nihilism in neuroemergencies. *Emerg Med Clin North Am* 2009; 27: 27–37

165. Hanger HC, Wilkinson TJ, Fayed-Iskander N, Sainsbury R. The risk of recurrent stroke after intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 836–40.
166. Arima H, Tzourio C, Butcher K, Anderson C, Bousser MG, Lees KR, Reid JL, Omae T, Woodward M, MacMahon S, Chalmers J; PROGRESS Collaborative Group. Prior events predict cerebrovascular and coronary outcomes in the PROGRESS trial. *Stroke* 2006; 37:1497–502.
167. Izumihara A, Suzuki M, Ishihara T. Recurrence and extension of lobar hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy: multivariate analysis of clinical risk factors. *Surg Neurol* 2005; 64: 160–4.
168. Tzourio C, Arima H, Harrap S, Anderson C, Godin O, Woodward M, Neal B, Bousser MG, Chalmers J, Cambien F, MacMahon S. APOE genotype, ethnicity, and the risk of cerebral hemorrhage. *Neurology* 2008; 70: 1322–8.
169. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, Ikeda D, Greenberg SM. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2000; 342: 240–5.
170. Inagawa T. Recurrent primary intracerebral hemorrhage in Izumo City, Japan. *Surg Neurol* 2005; 64: 28–35.
171. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindoprilbased blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack [published

- corrections appear in *Lancet* 2002; 359: 2120 and *Lancet*. 2001; 358: 1556]. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
172. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, Macmahon S, Neal B; PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006; 24: 1201–08.
173. White CL, Pergola PE, Szychowski JM, Talbert R, Cervantes-Arriaga A, Clark HD, Del Brutto OH, Godoy IE, Hill MD, Pelegrí A, Sussman CR, Taylor AA, Valdivia J, Anderson DC, Conwit R, Benavente OR; SPS3 Investigators. Blood pressure after recent stroke: baseline findings from the secondary prevention of small subcortical strokes trial. *Am J Hypertens* 2013; 26: 1114–22.
174. Kurth T, Kase CS, Berger K, Gaziano JM, Cook NR, Buring JE. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. *Stroke* 2003; 34: 2792–5.
175. Kurth T, Kase CS, Berger K, Schaeffner ES, Buring JE, Gaziano JM. Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. *Stroke* 2003; 34: 1151–5.
176. Woo D, Sauerbeck LR, Kissela BM, Khoury JC, Szaflarski JP, Gebel J, Shukla R, Pancioli AM, Jauch EC, Menon AG, Deka R, Carrozzella JA, Moomaw CJ, Fontaine RN, Broderick JP. Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage: preliminary results of a population-based study. *Stroke* 2002; 33: 1190–5.
177. Yung D, Kapral MK, Asllani E, Fang J, Lee DS; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Reinitiation of anticoagulation

- after warfarin-associated intracranial hemorrhage and mortality risk: the Best Practice for Reinitiating Anticoagulation Therapy After Intracranial Bleeding (BRAIN) study. *Can J Cardiol* 2012; 28: 33–9.
178. Majeed A, Kim YK, Roberts RS, Holmström M, Schulman S. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke* 2010; 41: 2860–6.
179. Claassen DO, Kazemi N, Zubkov AY, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Restarting anticoagulation therapy after warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 2008; 65: 1313–8.
180. Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke* 2003; 34: 1710–6.
181. Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, Al-Shahi Salman R, Sudlow CL, Sorimachi T, Werring DJ, Gregoire SM, Imaizumi T, Lee SH, Briley D, Rothwell PM; Edinburgh Stroke Study Group. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke* 2010; 41:1222–8.
182. Viswanathan A, Rakich SM, Engel C, Snider R, Rosand J, Greenberg SM, Smith EE. Antiplatelet use after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66: 206–9.
183. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A 3rd, Hennerici M, Sillensen H, Zivin JA, Welch KM; SPARCL Investigators. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008; 70(24 Pt 2): 2364–70.

184. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43: 2149–56.
185. Haussen DC, Henninger N, Kumar S, Selim M. Statin use and microbleeds in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2012; 43: 2677–81.
186. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4):CD000197.
187. Bai Y, Hu Y, Wu Y, Zhu Y, He Q, Jiang C, Sun L, Fan W. A prospective, randomized, single-blinded trial on the effect of early rehabilitation on daily activities and motor function of patients with hemorrhagic stroke. *J Clin Neurosci* 2012; 19: 1376–9.
188. Qureshi AI, Palesch YY. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) II: design, methods, and rationale. *Neurocrit Care* 2011; 15: 559–76.
189. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2006; 5: 53-63.
190. Nilsson OG, Polito A, Saveland H, Ungerstedt U, Nordström CH. Are primary supratentorial intracerebral hemorrhages surrounded by a biochemical penumbra? A microdialysis study. *Neurosurgery* 2006; 59: 521-8.
191. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981; 9: 591-7.

192. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-29.
193. Knaus WA, Wagner DP. The APACHE III. Prognostic system. *Chest* 1991; 100: 1619-36.
194. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS. APACHE IV: Hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 1297- 310.
195. Teasdale GM, Murray L. Revisiting the Glasgow coma scale and coma score. *Intensive Care Med* 2000;26:153-4.
196. Biller J., Gruenter G, Brazins P. DeMyer's The Neurologic Examination: A programmed text. 6<sup>th</sup> Edition. McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2011.
197. Helsinki Declaration. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964.  
<http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c.pdf>
198. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2013; 310: 2191-4.
199. Gayat E, Pirrachio R, Resche-Rigon M, Mebazaa A, Mary J-Y, Porcher R. Propensity scores in intensive care and anaesthesiology literature: a systematic review. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1993-2003.



## **9. ANEXOS.**

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

**Anexo 1.** Escala de Coma de Glasgow. La suma de O+V+M dará un valor entre 3 y 15 que cuantifica el nivel de consciencia (en: Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2:81-4).

<b>Apertura ocular (O)</b>	Espontánea	4
	A la orden verbal	3
	Al dolor	2
	Nula	1
<b>Respuesta verbal (V)</b>	Orientada	5
	Desorientada	4
	Palabras inapropiadas	3
	Sonidos incomprensibles	2
	Nula	1
<b>Respuesta Motora (M)</b>	Obedece órdenes	6
	Localiza dolor	5
	Flexión al dolor	4
	Flexión anómala al dolor (decorticación)	3
	Extensión al dolor (descerebración)	2
	Nula	1

**Anexo 2.** Causas de hemorragia intracerebral espontánea (en: Pérez-Núñez A, Lagares A, Pascual B, Alday R, González P, Cabrera A, Lobato RD: Tratamiento quirúrgico de la hemorragia intracerebral espontánea. Parte I: Hemorragia supratentorial. Neurocirugía 2008; 19: 12-24).

<p><b>Primarias</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HTA.</b></li> <li>• <b>Angiopatía amiloide cerebral</b></li> </ul>
<p><b>Secundarias</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Aneurismas</b></li> <li>• <b>Malformaciones vasculares</b></li> <li>• <b>Neoplasias</b></li> <li>• <b>Coagulopatía</b></li> <li>• <b>Alcohol o drogas</b></li> <li>• <b>Infarto cerebral con transformación hemorrágica</b></li> <li>• <b>Trombosis de senos venosos duros</b></li> <li>• <b>Vasculitis / vasculopatías</b></li> <li>• <b>Enfermedad de moyamoya</b></li> <li>• <b>Diseccción arterial</b></li> <li>• <b>Embarazo (eclampsia, trombosis venosa)</b></li> <li>• <b>Otras / criptogénica</b></li> </ul>

**Anexo 3.** Definición de Clases y Niveles de Evidencia usados en las recomendaciones AHA/ASA

---

Clase I	Situaciones en las que hay evidencia y/o consenso general de que el procedimiento o tratamiento es útil y efectivo
Clase II	Situaciones en las que existe evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión sobre la utilidad/eficacia de un procedimiento o tratamiento
Clase IIa	El peso de la evidencia o de la opinión está a favor del procedimiento o tratamiento
Clase IIb	La utilidad/eficacia queda poco bien establecida por la evidencia u opinión
Clase III	Situaciones en las que hay evidencia y/o consenso general de que el procedimiento o tratamiento no es útil/efectivo y que en algunos casos puede ser perjudicial

---

Recomendaciones terapéuticas

Nivel de Evidencia A	Datos derivados de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o de metaanálisis
Nivel de Evidencia B	Datos derivados de un único ensayo clínico aleatorizado o de estudios no aleatorizados
Nivel de Evidencia C	Opinión consensuada de expertos, estudios de casos o cuidado estándar

---

Recomendaciones diagnósticas

Nivel de Evidencia A	Datos derivados de múltiples estudios de cohorte prospectivos utilizando una referencia estándar aplicada por un evaluador enmascarado
Nivel de Evidencia B	Datos derivados de un estudio único grado A o de uno o más estudios de caso-control, o de estudios que utilizan una referencia estándar aplicada por un evaluador desenmascarado
Nivel de Evidencia C	Opinión consensuada de expertos

**Anexo 4.** Escala NIHSS (en: Brott T Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989 Jul;20:864-70).

**Escala NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale. Fechas/hora:**

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

**Anexo 5.** Escala funcional de Rankin modificada (en: Rankin, J: Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. 2. Prognosis. Scott Med J 1957; 2: 200-215).

0	Asintomático
1	Discapacidad no significativa a pesar de los síntomas; capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades habituales
2	Discapacidad leve; incapaz de llevar a cabo todas sus actividades previas, pero capaz de cuidar de sus propios asuntos sin ayuda
3	Discapacidad moderada; requiere alguna asistencia, pero es capaz de andar sin ayuda
4	Discapacidad moderadamente severa; incapaz de andar y de atender satisfactoriamente sus necesidades corporales sin ayuda
5	Discapacidad severa; confinamiento en cama, incontinencia y requerimiento de cuidados y atenciones constantes
6	Exitus

**Anexo 6.** Escala pronóstica de Glasgow extendida a 8 puntos (en: Teasdale GM, Pettigrew LE.L, Wilson JT, Murria G, Jennett B. Analyzing outcome of treatment of severe head injury: a review and update on advancing the use of the Glasgow Outcome Scale. J Neurotrauma 1998; 15: 587-97).

Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE)

1	Muerte
2	Estado vegetativo
3	Dependencia completa de otros
4	Dependencia de otros para algunas actividades
5	Incapacidad para volver al trabajo o participar en actividades sociales
6	Vuelta al trabajo con capacidad reducida, participación reducida en actividades sociales
7	Buena recuperación con déficit mental y social leve
8	Buena recuperación sin déficit

## EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO...

**Anexo 7.** Recomendaciones AHA/ASA 2015 Clase I para la HIE (en: Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cusman M, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2015; 46:2032-2060).

Sección	Recomendaciones Clase I
Diagnóstico y evaluación urgente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Debe realizarse una puntuación basal de gravedad como parte de la evaluación inicial de los pacientes con HIE (Nivel de evidencia B)</li> <li>- Debe realizarse con carácter urgente un TAC o RM cerebrales para distinguir ACV isquémico de hemorrágico (Nivel de evidencia A)</li> </ul>
<b>Anticoagulantes, antiagregantes y profilaxis de la trombosis venosa profunda</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Los pacientes con una deficiencia severa de algún factor de la coagulación o trombocitopenia severa deben recibir un tratamiento de reposición adecuado del factor deficitario o de plaquetas respectivamente (Nivel de Evidencia C)</b></li> <li>- En los pacientes cuyo INR esté elevado por AVK debe retirarse éste, recibir tratamiento de reposición de los factores vitamino-K dependientes para corregir el INR, y recibir vitamina K intravenosa (Nivel de Evidencia C)</li> <li>- Los pacientes con HIE deberían de llevar medias de compresión neumática intermitente para la prevención del tromboembolismo venoso desde el día de su ingreso hospitalario (Nivel de Evidencia A)</li> </ul>
Presión arterial	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La reducción precoz del valor de PAS a 140 mmHg es un método seguro en los pacientes con HIE que no presentan contraindicación para el tratamiento agudo de la PA y que debutan con una PAS entre 150 y 200 mmHg (Nivel de Evidencia A)</li> </ul>
Monitorización y cuidados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>La monitorización inicial y manejo de los pacientes con HIE debe tener lugar en una UCI o unidad de ictus con personal médico y de enfermería experto en neurociencias (Nivel de Evidencia B)</b></li> </ul>
Manejo de la glucemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>La glucosa debe monitorizarse. Deben evitarse tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia (Nivel de Evidencia C)</b></li> </ul>
Crisis epilépticas y anticomiciales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Las crisis epilépticas con expresión clínica deben de ser tratadas con anticomiciales (Nivel de Evidencia A)</b></li> <li>- <b>Los pacientes con deterioro cognitivo en los que se demuestran crisis electroencefalográficas deben tratarse con anticomiciales (Nivel de Evidencia C)</b></li> </ul>
Manejo de la complicaciones médicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Debe practicarse un procedimiento de valoración formal de disfagia en todos los pacientes antes de iniciar la ingesta oral para reducir el riesgo de neumonía (Nivel de Evidencia B)</b></li> </ul>
Tratamiento quirúrgico de la HIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Los pacientes con hemorragia cerebelosa que deterioran neurológicamente o que tienen compresión del tronco del encéfalo con o sin hidrocefalia por obstrucción ventricular deben tratarse mediante evacuación del hematoma tan pronto como sea posible ( Nivel de Evidencia B)</li> </ul>
Prevención de la HIE recurrente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La PA debe controlarse en todos los pacientes con HIA (Nivel de Evidencia A). Las medidas para controlar la PA deben de comenzar inmediatamente tras la presentación de la HIE (Nivel de Evidencia A)</li> </ul>
Rehabilitación y recuperación	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se recomienda que todos los pacientes con HIE tengan acceso a rehabilitación multidisciplinar dada la naturaleza de la discapacidad potencialmente seria que provoca y su curso evolutivo complejo, así como la creciente evidencia de eficacia de este tipo de tratamiento (Clase I, Nivel de Evidencia A)</li> </ul>



**Anexo 8.** Sistema de puntuación APACHE II (en: Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985 ;13:818-29).

Variable fisiológica	Rango anormal alto					Rango anormal bajo			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal-°C	≥ 41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤ 29,9
Presión arterial media-mmHg	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49,9
Frecuencia cardiaca-Respuesta ventricular	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39,9
Frecuencia ventilatoria (ventilado o no)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oxigenación:					> 70	61-70		55-60	< 55
FiO <sub>2</sub> < 0,5 – Evalúe PaO <sub>2</sub>					< 200				
FiO <sub>2</sub> > 0,5 – Evalúe P(A-a)O <sub>2</sub>	≥500	350-499	200-349						
pH arterial	≥ 7,7	7,60-7,69		7,50-7,69	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Sodio sérico (mMol/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
Potasio sérico (mMol/L)	≥ 7	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina sérica (mg%)									
– Duplique su valor si insuficiencia renal aguda	≥ 3,5	2,0-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematócrito (%)	≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (total x 1000/mm <sup>3</sup> )	≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Escala Glasgow del coma (15 menos el real)									
Acute Physiology Score (APS) Total									
CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> sérico venoso (mmol/L) (si no hemogasometría)	≥ 52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	< 15

A: APS

B: Edad: Menos de 44 años  
De 45 a 54 años  
De 55 a 64 años  
De 65 a 74 años  
75 años v más

0 puntos  
2 puntos  
3 puntos  
5 puntos  
6 puntos

C: Estado de salud previo: Si el paciente tiene antecedente CONFIRMADO de alteración crónica o inmunosupresión, se suman 5 puntos. Si la situación constituye una urgencia médica o quirúrgica, se suman 5 puntos y si la situación es de cirugía electiva, sólo 2.  
A + B + C = Puntuación total APACHE II